

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
”NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U:616.72-02277-08(043.2)

BUJOR OXANA

**TRATAMENTUL DE FOND, CALITATEA VIEȚII ȘI
PROGNOSTICUL ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ
321.04. –REUMATOLOGIE**

Teza de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Groppa Liliana
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar
specialitatea 321.04 – Reumatologie
321.03 – Cardiologie

Autor:

Bujor Oxana

CHIȘINĂU, 2019

© Bujor Oxana, 2019

CUPRINS

Adnotări (în limbile română, rusă, engleză)...	5
Lista abrevierilor.....	8
Introducere.....	10
1.Actualitatea și importanța problemei abordate	14
1.1. Artrita reumatoidă - generalități	14
1.2. Aspecte moderne din patogenia artritei reumatoide	15
1.3. Noile viziuni asupra tratamentului în artrita reumatoidă... ..	22
1.4. Metotrexatul in tratamentul artritei reumatoide in regim de monoterapie și terapie asociată	26
1.5. Sulfasalazina in tratamentul artritei reumatoide in regim de monoterapie și terapie combinată	31
1.6. Experiența utilizării Tocilizumab în tratamentul artritei reumatoide	36
1.7. Concluzii la capitolul 1.....	39
2. Material și metode cercetare.....	41
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu	41
2.2. Criteriile de selecție a pacienților.....	42
2.3. Programe și metode de examinare.....	45
Evaluarea sindromului articular.....	46
Evaluarea activității bolii.....	47
Evaluarea imunologică	48
Evaluarea calității vieții prin chestionarul HAQ.....	49
Evaluarea manifestărilor extraarticulare.....	49
2.4. Analiza tratamentului studiat.....	50
2.5. Criteriile de evaluare a eficacității tratamentului.....	53
2.6. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute.....	55
2.7 Concluzii la capitolul 2	57
3. Aprecierea dinamicii și eficacității monoterapiei cu metotrexat și combinat cu sulfasalazină, comparativ cu tocilizumab.....	58
3.1. Evoluția rulării studiului prin principiile corespunderii tratamentului	58
3.2. Aprecierea eficacității monoterapiei cu Metotrexat.....	58
3.3. Aprecierea eficacității terapiei combinate Metotrexat cu Sulfasalazină	63
3.4. Aprecierea eficacității terapiei biologice cu Tocilizumab	68
3.5. Concluzii la capitolul 3.....	72
4. Caracteristicile comparative ale frecvenței atingerii efectului curativ al monoterapiei cu metotrexat comparativ cu combinația cu sulfasalazină și monoterapie cu metotrexat.....	74

4.1. Comparația frecvenței atingerii obiectivul primar la pacienți selectați în conformitate cu tratamentul efectuat.....	74
4.2. Comparația criteriilor suplimentare de eficacitate.....	75
4.3. Dinamica tratamentului patogenetic și simptomatic.....	80
4.4. Evaluarea progresiei semnelor radiologice de distrucție articulară.....	80
4.4.1. Expresia modificărilor radiologice	80
4.4.2. Analiza factorilor capabili să influențeze eficacitatea tratamentului.....	82
4.4.3. Frecvența atingerii unei ameliorări semnificative în dependență de durata artritei reumatoide.....	82
4.4.4. Frecvența ameliorării semnificative în dependență de viteza progresiei distrucției articulare.....	83
4.5. Concluzii la capitolul 4.....	84
5. Toleranța comparativă a tratamentului cu metotrexat, metotrexat cu sulfasalazină și a tocilizumabului.....	85
5.1. Evaluarea reacțiilor adverse aparente pe parcursul studiului.....	85
5.2. Evaluarea pacienților grupului de tratament biologic prin Tocilizumab.....	92
5.3. Evaluarea pacienților grupului tratamentului prin monoterapie cu Metotrexat.....	94
5.4. Evaluarea pacienților grupului tratamentului combinat prin Metotrexat și Sulfasalazină.....	95
5.6. Concluzii la capitolul 5.....	97
6. Sinteza rezultatelor obținute.....	98
6.1. Analiza expresiilor clinice ale tratamentului cercetat.....	98
6.2. Expresia toleranței și inofensivității tratamentului cercetat	103
6.3. Concluzii la capitolul 6.....	106
Concluzii generale și recomandări practice	107
Bibliografie	109
Anexe... ..	121
Certificate de inovator și Acte de implementare a realizărilor științifico-practice.....	127
Declarația privind asumarea răspunderii	133
CV-ul autorului.....	134

ADNOTARE

Oxana Bujor. "Tratamentul de fond, calitatea vieții și prognosticul în artrita reumatoidă"

Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2019.

Lucrarea conține 139 pagini text de bază, fiind constituită din introducere, șase capitole, bibliografie (175 surse), 6 anexe, 18 tabele, 11 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 18 lucrări științifice, dintre care 6 articole.

Cuvinte-cheie: artrita reumatoidă, tratamentul biologic, agenții anti-IL-6, calitatea vieții.

Domeniul de studiu: reumatologie.

Scopul studiului: evaluarea eficienței și tolerabilității terapiei biologice cu tocilizumab, monoterapiei metotrexat și tratamentului combinat metotrexat și sulfasalazină, la bolnavii cu artrită reumatoidă și aprecierea impactului asupra calității vieții.

Obiectivele studiului: studierea eficacității și tolerabilității diferitor terapii de fond (biologică și standardă) în artrită reumatoidă, cât și impactul lor asupra calității vieții pacienților.

Noutatea și originalitatea. Pentru prima dată în Republica Moldova au fost efectuate studii adoptate pentru evaluarea (în aspect comparativ) a eficacității și tolerabilității terapiei biologice prin agent anti-IL-6 (tocilizumab), cu monoterapie metotrexat și combinație metotrexat și sulfasalazină la bolnavii cu artrită reumatoidă.

Problema științifică soluționată în teză constă în evaluarea eficacității și tolerabilității tratamentului biologic și combinat în cadrul artritei reumatoide.

Semnificația teoretică a lucrării a constat în relevarea eficacității și tolerabilității terapiei biologice și combinate în artrita reumatoidă.

Valoarea aplicativă. Este apreciată eficiența înaltă și stabilă a aplicării terapiei biologice prin tocilizumab la bolnavii cu artrită reumatoidă. A fost determinată tolerabilitatea satisfăcătoare a tocilizumabului la bolnavii cu artrită reumatoidă, ceea ce permite utilizarea lui în tratament de "prima linie" al artritei reumatoide. Aplicarea în comun a preparatelor metotrexat și sulfasalazină, la fel poate fi recomandată pentru tratamentul bolnavilor cu artrită reumatoidă activă în calitate de "prima linie" de terapie, cu condiția monitorizării adecvate a tratamentului.

Rezultatele studiului au fost implementate în secția artrologie a IMSP SCR, și expuse în cursurile pentru perfecționarea continuă a medicilor la disciplina reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicină internă a IP USMF "Nicolae Testemițanu".

АННОТАЦИЯ

Оксана Бужор. «Базисное лечение, качество жизни и прогноз при ревматоидном артрите »

Докторская Диссертация. Кишинэу 2019

Работа содержит 139 страниц основного текста, с последующим содержанием - введение, 6 глав, библиография, 6 приложений, 18 таблиц, 11 рисунка. Полученные результаты опубликованы в 18 научных работ, 6 из них статьи.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, биологическое лечение, агенты анти IL - 6, качество жизни.

Область исследования: ревматология

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости лечения с тоцилизумабом (ТОЦ), монотерапией метотрексатом (МТ) и комбинированное лечение метотрексат и сульфасалазин (ССЗ) у больных с ревматоидным артритом (РА) и оценка влияния на качество жизни.

Объектив исследования: изучение эффективности и переносимости разных базисных препаратов (биологических и стандартных) при РА, а также их влияние на качество жизни.

Новшество и оригинальность. Впервые в Республике Молдова были проведены исследования для сравнительной оценки эффективности и переносимости биологического лечения анти IL -6 агентом (ТОЦ), с монотерапией МТ и комбинированным лечением МТ и ССЗ у больных с РА.

Научная проблема которая была решена в диссертации состоит в оценки эффективности и переносимости биологического и комбинированного лечения РА.

Теоретическая значимость работы состояла в выявлении эффективности и переносимости биологического и комбинированного лечения РА.

Практическая значимость. Оценено высокое и стабильное эффективность биологического лечения ТОЦ у больных с РА. Была определена удовлетворительное переносимость ТОЦ у больных с РА, что позволяет его использование как терапия «первой линии» РА. Совместное назначение МТ и ССЗ также может быть рекомендована для лечения больных с активным РА как терапия первой линии с условием адекватного наблюдения.

Результаты исследования были внедрены в отделение артрологии, Республиканской клинической больницы и изложены в курсах повышения квалификации врачей по дисциплине ревматологии и нефрологии Департамента внутренней медицины ГМ У «Николая Тестемицану».

ANNOTATION

Oxana Bujor. “DMARD therapy, health quality and prognosis in rheumatoid arthritis”

Doctor thesis in medicine, Chişinău, 2019.

The paper is exposed on 139 page of basic text, contain introduction, 6 chapters, bibliographies (175 sources), 6 annexes, 18 tables, 11 figures. The obtained resultants was published in 18 scientific work, among that 6 articles.

Key words: rheumatoid arthritis, biologic treatment, anti IL 6 agents, quality of life.

Filed of study: rheumatology.

The aim of study: To asses efficiency and tolerability of biologic treatment with tocilizumab, monoteray with metotrexate and combined treatment metorexate and sulfasalazine in patient with rheumatoid arthritis (RA), and asses the impact on life quality.

Study objectives: to study efficiency and tolerability of different DMARD therapies (biological and standard) in RA, and their influences on life quality of patients.

The novelty and originality: first time in Republic of Moldova was done a study for assessment (in comparison) of efficacy and tolerability of biologic treatment with anti IL6 agent (tocilizumab), with metotrexate monoterapy an combination of metotrexat and sulfasalazin in patient with rheumatoid arthritis.

Scientific problem solved in paper consist in assessment of efficacy an tolerability of biological and combined treatment in rheumatoid arthritis.

Theoretical importance of paper consisted in revealing of efficacy and tolerability of biological and combined treatment in rheumatoid arthritis.

Applied value. Is appreciated a high and stable efficacy o biologic treatment with tocilizumab in patient with rheumatoid arthritis. Was determined satisfying tolerability of tocilizumab in patient with rheumatoid arthritis, that permitted use of this therapy as “first line” therapy of rheumatoid arthritis. Use a combination of metotrexate and sulfasalazine, the same can be recommended as “first line treatment”, with a adequate monitoring of treatment.

Result of the study was implemented in arthrology department on Republican Clinical Hospital “Timofei Mosneaga”, the same in course of continuing medical education of physicians in rheumatology and nephrology, Department of Internal medicine of State Medical University of Medicine and pharmacy ”Nicolae Testemiţanu”.

LISTA ABREVIERILOR

ACR – Colegiul American al Reumatologilor (American College of Rheumatology)

AINS – antiinflamatoare nesteroidiene

ALAT – alanin-aminotransferaza

ANOVA – analiza statistică multifactorială

AR – artrita reumatoidă

ARA – Asociația Americană a Reumatologilor (American Rheumatology Association)

ASAT – aspartat-aminotransferaza

AntiCCP – anticorpi anticitrulină

Ac –anticorp

Ag - antigen

CF – clasa funcțională

CI – coeficientul incidenței

DAS – scorul activității bolii (Disease Activity Score)

DMARD – antireumatice de fond (Disease Modifying Antirheumatic Drug)

ECG – electrocardiograma

ex – exemplu

EULAR – Liga Europeană de Combatere a Reumatismului (European League against Rheumatism).

FEGDS – fibroesofagogastroduodenoscopia

FR – factorul reumatoid

GCS – glucocorticosteroizi

GGTP – g-glutamil-transpeptidaza

HAQ - chestionarul calității vieții (Health Assessment Questionnaire)

IFA – insuficiența funcțională articulară

IFD – interfalangiană distală

IFP – interfalangiană proximală

IL – interleukina

KD – coeficientul de distrucție articulară

LDL - lipoproteinelor de densitate joasă

LF – leflunomida

LSN - limita superioară a valorilor normale.

M – media aritmetică

MCF – metacarpofalangiană

MT – metotrexatul

n - numărul

NAD – numărul articulațiilor dureroase

NADPH – nicotinamid adenin dinucleotid fosfat-oxidaza

NAT – numărul articulațiilor tumefiate

NF- κ B - factorului nuclear (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

NGF β - factorul de creștere al nervilor(nerve growth factor beta)

PCR – proteina C reactivă

PDGF - factorul de creștere plachetară (platelet growth factor)

PMN – polimorfonucleare

RA – reacții adverse

SLZ – sulfasalazina

St. Rg. – stadiul radiologic

SVA – scala vizuală analogică

TBC – tuberculoza

TGF - factorul de creștere transformat (transforming growth factor)

TNF α – factorul necrozei tumorale α (tumor necrosis factor)

TOC – tocilizumab

USG – ultrasonografia

VEGF - factorul vascular de creștere endotelială (vascular endothelial growth factor)

vs – versus

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Artrita reumatoidă (AR) este o afecțiune severă, ce afectează capacitatea de muncă. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de scurtarea duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Consecința majoră a acestei afecțiuni este dizabilitatea. Pierderea capacității de muncă este cea mai costisitoare consecință a artritei reumatoide precoce, de aceea artrita reumatoidă trebuie tratată cit mai devreme posibil [1,2]. În ciuda progreselor majore din domeniul terapiei, până în prezent nu se cunoaște nici un remediu curativ pentru artrita reumatoidă, după cum nu sunt disponibile nici metode profilactice [11,24]. Tratamentul optim al bolii necesită un diagnostic precoce, precum și utilizarea la timp (adica suficient de devreme) a agenților care reduc probabilitatea leziunilor articulare ireversibile [33,39].

Progresele ultimilor ani în înțelegerea mecanismelor patogenice ale bolii au condus în mod necesar la evoluții majore în terapia artritei reumatoide. Recunoașterea rolului central al citokinelor în fenomenele imunoinflamatorii din sinoviala reumatoidă a determinat testarea ipotezei privind controlul evoluției artritei reumatoide prin blocarea lor. Și totuși, privind progresele semnificative în tratamentul AR, terapia acestei maladii rămâne una dintre cele mai actuale probleme în reumatologie [3,9].

Abordările moderne ale tratamentului AR sunt bazate pe ”terapia agresivă” [35], scopul căreia este supresia inflamației autoimune și prevenirea distrucției articulațiilor încă din primele etape ale bolii. În ultimii ani, atenția este direcționată în special către studiul posibilităților terapeutice anticitokinice și ale așa-numitele preparate biologice, care, privind rezultatele studiului pe termen scurt, se caracterizează prin eficiență clinică înaltă și acțiune antidistructivă în AR [29, 36]. Cu toate acestea, în tratamentul AR încă sunt înalt evaluate mijloacele tradiționale, în primul rând, metotrexatul, leflunomida și sulfasalazina, care modifică boala, [22,42]. Aceste preparate se aplică în tratamentul AR de mulți ani, eficacitatea lor și toleranța au fost studiate (în comparație cu preparatele anticitokinice) nu numai în studiile de scurtă durată, dar și de lungă durată. Terapia de bază tradițională se caracterizează prin parametri farmacoekonomici acceptabili pentru majoritatea pacienților. Diverse oportunități în tratamentul AR și reacțiile individuale ale bolnavilor la unele preparate (atât în plan de eficacitate, cât și toleranță) dictează necesitatea de a dispune de un spectru mai larg de preparate de fond în tratamentul AR [56].

Încă o direcție pentru îmbunătățirea terapiei AR este studiul combinat al câtorva preparate de baza [15]. Însă, prima experiența a folisirii combinației asociate dintre doua preparate de bază a dat rezultate decepționale [84].

Monoterapia cu metotrexat (MT) aduce remisiunea completă în aproximativ 5% din cazuri și parțială în alte 60%. La moment Leflunomida (LF) tinde să fie alternativa dezirabilă la metotrexat. Din păcate, ambele substanțe sunt umbrite de reacții adverse hepatice [22].

Progresele spectaculoase făcute în deslușirea patogeniei AR din ultimii ani s-au soldat inevitabil și cu progrese terapeutice, consecință firească a înțelegerii superioare a mecanismelor imune implicate în apariția și perpetuarea acestei boli [83,90]. Mai mult, performanțele tehnicilor biologice au permis lansarea unei imunoterapii țintite, strict specifice [32]. Apariția unui preparat biologic specific, ca și agentul anti-IL-6, constituie o nouă perspectivă și o alternativă terapeutică la pacienții care nu mai răspund la MT sau nu mai tolerează tratamentul curent [71].

Scopul: de a evalua eficiența și toleranța terapiei biologice prin agentul anti-IL-6 tocilizumab comparativ cu monoterapia metotrexat și combinația metotrexat și sulfasalazina la bolnavii cu artrită reumatoidă și aprecierea impactului asupra calității vieții.

Obiectivele studiului

1. De a compara eficacitatea clinică a utilizării terapiei biologice prin TOC în comparație cu monoterapia MT sau combinația MT+SLZ în artrita reumatoidă în studiul prospectiv și randomizat.
2. De a examina impactul comparativ al terapiei biologice prin TOC în comparație cu monoterapia MT sau combinația MT+SLZ asupra indicilor radiologici de distrucție articulară.
3. Compararea efectului clinic cu cel paraclinic al eficacității terapiei biologice prin TOC în artrita reumatoidă.
4. De a compara tolerabilitatea utilizării terapiei biologice prin TOC în comparație cu monoterapia MT sau combinația MT+SLZ în studiul prospectiv și randomizat.
5. De a aprecia impactul asupra calității vieții pacienților a terapiei biologice prin TOC în comparație cu monoterapia MT sau combinația MT+SLZ.

Noutatea și originalitatea științifică. Pentru prima dată în Republica Moldova au fost efectuate studii adoptate pentru evaluarea (în aspect comparativ) eficacității și tolerabilității terapiei biologice prin TOC în comparație cu monoterapia MT sau combinația MT+SLZ la bolnavii cu AR. Aplicarea în acest studiu a noii abordări metodice (aprecierea stabilității efectului clinic în procesul tratamentului de lungă durată) a permis de a identifica diferențele semnificative din punct de vedere practic dintre categoriile separate de terapie antireumatică biologică și de fond (DMARD) a AR, de aceea și este util pentru caracteristica corespunzătoare.

În studiul nostru, ca principal criteriu (obiectiv final principal) al eficacității a fost ales frecvența de realizare durabilă a unei îmbunătățiri semnificative (nu mai puțin de 50% după

criteriile de ACR) în absența reacțiilor adverse care ar induce anularea medicației studiate. Aceasta și distinge studiul nostru de la multe alte, în care, de obicei, principalul criteriu pentru eficacitate este mai puțin semnificativ (20% ameliorare), bazându-se pe rezultatul tratamentului clinic fără a lua în considerare durabilitatea acestuia. Aprecierea rezultatelor de terapie de la nouă luni a studiului a fost aleasă datorită faptului că din acest moment, aparent, au început să se manifeste pe deplin efectele dozelor de MT sau SF, dar și efectele depline ale TOC. Aceasta ne-a purificat criteriile de eficacitate, inițial presupunând că numai în cazul în care executarea lor se poate justifica aplicarea în practică de ”prima linie” a terapiei biologice prin TOC este mai dificilă pentru medic și pacient. Deoarece în acest studiu importanța esențială a fost în stabilitatea efectului tratamentului, aprecierea influenței asupra calității vieții s-a efectuat pe parcurs de un an.

Probleme științifice soluționate în teză. Terapia biologică prin TOC s-a demonstrat înalt efectivă la bolnavii cu AR, cu o evidentă dinamică pozitivă a tuturor simptomelor (durere, redoare matinală, numărului articulațiilor dureroase și tumefiate), la fel și activității bolii (scorul DAS28), nivelului factorului reumatoid (FR) și anticorpilor anti-CCP în ser și starea funcțională a bolnavilor (scorul HAQ și SF-36), iar suportarea terapiei biologice a fost în totalitate mult mai bună: frecvența reacțiilor adverse care au necesitat întreruperea tratamentului a fost neînsemnat la bolnavii care au primit terapie biologică prin TOC (8% pacienți), cu o rată semnificativ mai mare în grupul cu monoterapie MT (14%) și MT+SLZ (16%) ($p<0,01$).

Semnificația teoretică a lucrării. Este apreciată eficiența înaltă și stabilă a aplicării TOC la bolnavii cu AR, ceea ce extinde posibilitățile farmacoterapeutice ale AR. A fost determinată tolerabilitatea satisfăcătoare a aplicării TOC la bolnavii cu AR, ceea ce la fel permite utilizarea acestei scheme de tratament în cadrul AR ca de ”prima linie”. Aplicarea în comun a MT+SLZ poate fi recomandată pentru tratamentul bolnavilor cu AR activă în calitate de ”prima linie” de terapie cu condiția monitorizării adecvate a tratamentului.

Valoarea aplicativă a lucrării. Este apreciată eficiența înaltă și stabilă a aplicării TOC la bolnavii cu AR, ceea ce extinde posibilitățile farmacoterapeutice ale AR. A fost determinată tolerabilitatea satisfăcătoare a aplicării TOC la bolnavii cu AR, ceea ce la fel permite utilizarea acestei scheme de tratament în cadrul AR de ”prima linie”. Aplicarea în comun a MT+SLZ poate fi recomandată pentru tratamentul bolnavilor cu AR activă în calitate de ”prima linie” de terapie cu condiția monitorizării adecvate a tratamentului.

Terapia biologică prin TOC are un efect înalt pozitiv asupra bolnavilor cu AR activă. Avantajul semnificativ care a fost studiat este că terapia biologică prin TOC în comparație cu

monoterapia MT sau MT+SLZ este semnificativ mai stabilă în efectul său clinic (îmbunătățirea după criteriile ACR50) pe parcursul a 12 luni.

Terapia biologică prin TOC în comparație cu monoterapia cu MT sau MT+SLZ este în relație cu frecvența de realizare a unui efect clinic semnificativ (ACR50), dinamică pozitivă în principalele manifestări clinice ale AR, micșorarea activității AR (scorul DAS28), îmbunătățirea statutului funcțional (indexul HAQ și SF-36) al pacienților, influența asupra progresării semnelor radiologice de distrucție a articulațiilor, posibilitățile de scădere a aplicării concomitente a preparatelor corticosteroide și AINS.

Aplicarea terapiei biologice prin TOC pentru toleranța este relativ comparabil cu monoterapia cu MT, dar prezintă avantaje semnificative în eficacitate și control asupra evoluției bolii.

Aprobarea rezultatelor științifice. Materialele tezei au fost raportate la următoarele reuniuni științifice:

- Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților 17-19 octombrie 2018, Republica Moldova, Chișinău
- Congresul Național de Reumatologie, organizat de Societatea Română de reumatologie, 11-13 octombrie, 2018, Poiana Brașov, Romania
- Al III-lea Congres Național al medicilor interniști din Republica Moldova cu participare internațională. 24-25 octombrie 2017, Republica Moldova, Chișinău
- VII съезда ревматологов 26-28 апреля, 2017, России, Москва
- III Евразийский Конгресс Ревматологов 26-27 mai 2016, Minsk, Belarus
- The World Congress "Osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases" 14-17 aprilie 2016, Malaga, Spania
- Al XXIV-lea Congres Național de reumatologie, 4-7 octombrie 2017, București.
- Al XXII-lea Congres Național de reumatologie, 23-26 septembrie 2015

Teza a fost discutată și aprobată la:

Ședința Departamentului Medicină Internă, Disciplina de reumatologie și nefrologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, proces verbal nr. 9, din 05.04.2018. Ședința Seminarului Științific de Profil la specialitatea 321.04 Reumatologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, proces verbal nr. 1 din 25.06.2018.

Publicații la tema tezei. Rezultatele obținute sunt publicate în **18** lucrări științifice, dintre care 5 articole în reviste științifice naționale și 1 articol în reviste științifice internaționale, (4lucrări fără coautori), 2 teze ale comunicărilor științifice naționale, 10 teze ale comunicărilor științifice internaționale.

1. ACTUALITATEA ȘI IMPORTANȚA PROBLEMEI ABORDATE

1.1.Artrita reumatoidă - generalități

Artrita reumatoidă (AR) reprezintă o patologie inflamatorie severă, cu component autoimun, caracterizată printr-o evoluție cronică și progresivă. Odată instalată, această maladie determină dezvoltarea distrucțiilor articulare, care ulterior sunt urmate de producerea unui deficit funcțional, fapt ce reduce considerabil calitatea vieții pacienților [27,36]. Deopotrivă cu sindromul articular, evoluția AR se complică frecvent prin asocierea manifestărilor sistemice care, în funcție de severitatea lor, pot influența semnificativ speranța de viață a pacienților [4,33].

Astfel, AR poate fi definită ca și o boală imunoinflamatorie sistemică cronică, cu etiologie necunoscută și patogenie autoimună, caracterizată prin afectare articulară simetrică cu evoluție progresivă, deformantă și distructivă, precum și prin manifestări sistemice multiple [7, 73].

AR constituie o problemă centrală în reumatologia contemporană, fiind determinată de o incidență impunătoare (1,3%), răspândire largă, afectare a populației de orice vârstă, în special a celei apte de muncă, evoluție agresivă și progresare continuă, de rând cu producerea unui grad sporit de dizabilitate [44].

AR reprezintă aproximativ 10% din totalul bolilor reumatice. Incidența bolii este de aproximativ 0.5/1000 la femei și 0.2/1000 la bărbați, prevalența fiind aproximativ 1.7% pentru femei și 0.7% pentru bărbați [55]. Așadar, AR este o patologie care manifestă o predilecție sporită pentru sexul feminin, raportul dintre femeile și bărbații afectați de AR este de 2,2-2,5:1, iar pentru persoane de vârstă medie (de la 35 la 55 ani), la care diferențierea sexuală este și mai exprimată, ajunge la 5:1 [2,16,31,46,52]. În postmenopauză, frecvența AR la femei scade și către vârsta de 70 ani se echivalează cu cea a bărbaților.

În Republica Moldova, conform datelor Anuarului Statistic al Ministerului Sănătății, prevalența AR este în creștere de la 2,8 în 2005 la 3,1 la 10 000 locuitori în 2015 și incidența în perioada dată a crescut de la 0,8 la 1,1 la 10 mii locuitori [1,2].

Costurile socioeconomice pe care le generează boala sunt impresionante. Studiile epidemiologice au demonstrat că dimensiunea cheltuielilor generate de complicațiile AR, spitalizare, intervenții chirurgicale și reducerea veniturilor prin incapacitate de muncă depășesc cu mult costurile determinate de consultațiile medicale și tratamentul intensiv al cazurilor incipiente, ceea ce subliniază eficiența economică a profilaxiei și tratamentului precoce față de cel tardiv [50,72].

În ultimii ani a fost înregistrat un progres substanțial în elucidarea patogeniei AR. Cercetările moleculare, biologice și citologice au contribuit enorm la evidențierea unor aspecte ale proceselor patologice ce se desfășoară în cadrul AR [81,84]. Cu toate acestea, problema factorilor etiologici, a diagnosticului precoce și a celui diferențiat, a criteriilor de prognostic și de evoluție, a alegerii unei scheme adecvate de tratament etiopatogenic își păstrează actualitatea și argumentează necesitatea investigărilor științifice în domeniu.

1.2.Aspecte moderne din patogenia artritei reumatoide

În ultimii ani a fost înregistrat un progres substanțial în elucidarea patogeniei AR. Cercetările moleculare, biologice și citologice au contribuit enorm la evidențierea unor aspecte ale proceselor patologice ce se desfășoară în cadrul AR. Cu toate acestea, problema factorilor etiologici, a diagnosticului precoce și a celui diferențiat, a criteriilor de prognostic și de evoluție, a alegerii unei scheme adecvate de tratament etiopatogenic își păstrează actualitatea și menționează necesitatea investigărilor științifice în domeniu [87]. În prezent se consideră că inițierea procesului reumatoid se realizează prin combinarea factorilor de mediu cu un genotip susceptibil [8]. Se consideră că etiologia AR este multifactorială, factorii favorizanți fiind:

- genetici,
- hormonal,
- infecțioși,
- autoimuni.

Factorii genetici

Susceptibilitatea genetică este susținută de studiile de agregare familială și de cele gemelare. Astfel a fost determinată o asociere strânsă între AR și antigenele de histocompatibilitate HLA clasa II. [45,59]. Cele mai frecvente tipuri de antigene ale clasei II a sistemului HLA, care se atestă la pacienții cu AR, sunt DR1 și DR4. Studiile inițiale au evidențiat un număr sporit de HLA-DRB1*04 la bolnavii cu AR. Familia HLA-DRB1*04 conține o varietate de allele, fapt determinat de polimorfismul aminoacizilor din structura genelor HLA-DR1. Suportul biochimic al acestei variabilități este reprezentat de secvențele de aminoacizi din pozițiile 70-74 ale celei de a treia porțiuni hipervariabile a lanțului polipeptidic [63,71].

Investigații axate pe asocierea diferitor subtipuri HLA-DR și severitatea procesului reumatic au confirmat corelări precise. Spre exemplu, eroziunile articulare și afectarea extraarticulară la pacienții cu subtipul HLA-DR1*0401 au o manifestare mai severă în comparație cu HLA-DR1*01. [64].Indivizii pozitivi pentru HLA-DR1*0401/0404 prezintă un risc mai sporit pentru dezvoltarea celei mai grave forme de evoluție clinică a AR, sindromul

Felty. La fel a fost demonstrată și corelarea dintre polimorfismul secvențelor HLA-DR și producerea de factor reumatoid. La pacienții seropozitivi subtipul HLA-DR1 are în poziția 71 a lanțului polipeptidic lizina, în comparație cu pacienții seronegativi care au în această poziție arginina [59].

Factorii hormonali

Este lesne de observat că marea majoritate a condițiilor autoimune, printre care se regăsește și AR, prezintă o repartizare inegală între cele două sexe, înregistrând o predilecție sporită pentru sexul feminin. Mecanismele patogenice care determină selecția sexuală a diferitor patologii, în special a celor autoimune, în prezent sunt studiate intens. Totodată, s-au efectuat investigații pentru a caracteriza particularitățile sistemului imun la cele două sexe [2, 81]. Este demonstrat că femeile în comparație cu bărbații au un nivel seric mai ridicat de Ig de toate clasele, în special IgM. Pe lângă acestea, sunt determinate suprafețe de fixare a steroizilor sexuali și astfel hormonii sexuali pot fi metabolizați de celule imunocompetente, fapt care sugerează că hormonii sexuali pot afecta direct funcția leucocitară [22].

Manifestarea răspunsului imun la fel diferă la bărbați și la femei, femeilor le este caracteristic un răspuns imun mai exagerat, cu o hiperactivitate a verigii umorale a imunității. Un șir de autori explică aceasta prin prezența genelor care determină formarea anticorpilor localizate pe cromozomul X. Spre deosebire de o reactivitate umorală mai sporită, cea celulară la femei este mai scăzută. [2]. In vitro și in vivo a fost demonstrată acțiunea supresoare intensă a estrogenilor asupra imunității celulare. Spre deosebire de estrogeni, androgenii au acțiune supresoare asupra verigii umorale a imunității [86].

Este stabilit că scăderea activității răspunsului imun umoral și a celui celular la bărbați are loc imediat după maturizarea sexuală, când crește nivelul testosteronului. Rămân însă neelucidate mecanismele care determină nivelul diferit al producerii și al secreției de mediatori imunoreglatori, precum TGF- β , interferoni, prostaglandine și citokine Th1 și Th2 dependente la bărbați și la femei [43,66].

În pofida studiilor întreprinse în ultimii ani vizând acțiunea hormonilor sexuali asupra imunității, mecanismul lor nu este pe deplin elucidat. Hormonii sexuali manifestă atât acțiune directă, cât și indirectă asupra sistemului imun. Imunomodularea poate avea loc pe cale directă, prin intermediul interacțiunii cu receptori specifici ai limfocitelor [51,69].

Indiscutabil, țesutul sinovial în AR poate fi privit drept țesut-țintă, unde își găsește expresia și dimorfismul sexual al răspunsului imun la antigene-țintă cu implicarea macrofagelor sinoviale, a fibroblaștilor precum și a limfocitelor. Produsele solubile ale macrofagilor din cadrul sinovitei reumatoidale, cum sunt citokinele inflamatorii IL-6, IL-1, TNF- α , posedă proprietăți de stimulare a producerii de corticotrop-releasing hormon în hipotalamus. Ultimul determină

secreția în hipofiză a hormonului adrenocorticotrop, urmat, la rândul, său de secreția glucocorticosteroizilor în cortexul adrenal și, astfel, are loc perturbarea indirectă a funcției gonadale. Drept urmare, la pacienții care suferă de AR, femeii ori bărbați, atât în ser, cât și în lichidul sinovial, sunt detectate concentrații semnificativ mai scăzute de androgeni, precum testosteron, androstendion și dehidroepiandrosteron sulfat. Concentrații serice scăzute de androgeni par la fel să caracterizeze și alte patologii reumatice, precum LES și sclerodermia sistemică [7,16].

Agenții infecțioși

Factorii agresori incriminați în etiologia AR sunt atât de natură endogenă, cât și exogenă. Din start este necesar a menționa că până în prezent toți factorii candidați pentru rolul de triggeri se află doar la etapa ipotezelor și nici unul nu a acumulat dovezi suficiente. Dintre factorii de mediu cei mai importanți și mai discutați sunt cei infecțioși. Dintre antigenele bacteriene autorii menționează, în special, micobacteriile și streptococul, deoarece sunt inductori buni ai artritei inflamatorii pe modelele animale.

Virusurile la fel sunt cunoscuți drept potențiali provocatori ai inflamațiilor articulare la oameni. Herpesvirusul, parvovirusurile (la unii pacienți s-au găsit dovezi serologice de infecție cu parvovirusul B19), lentivirusuri, HTLV-1, virusul rujeolei determină o infectare ubicuitară de durată, astfel că un răspuns imun alterat s-ar putea asocia cu o astfel de patologie precum AR. Deși infecția virală sau cea bacteriană poate fi cauza directă a AR, totuși a fost sugerată ideea că boala apare doar atunci când antigenii exogeni „mimează” autoantigene prezente în structura articulară. Răspunsul imun, astfel orientat contra antigenului exogen, poate suporta o cross-reacție cu propriu și poate declanșa un proces autoimun.

Autoimunitatea

Întrebarea este dacă AR prezintă o adevărată patologie autoimună, atunci care dintre candidații propuși drept autoantigene joacă rolul central. [27,67]. Principalii candidați menționați de cercetători sunt: colagenul tip II, proteoglicanii, antigenele condrocitare, imunoglobulinele și proteinele de șoc termic (hsp60). O atenție deosebită se acordă în ultimul timp superantigenelor, care reprezintă proteine virale sau bacteriene capabile să activeze un număr sporit de T-limfocite, deoarece ei se leagă de o varietate mai mare de receptori T-limfocitari cu anumite secvențe de gene (ex., V β 5, V β 8, etc.) [11,19].

O eventuală posibilitate a unei expansiuni oligoclonale a T-limfocitelor a atras atenția cercetătorilor și i-a determinat să studieze repertoriul receptorilor T-limfocitari (TcR). Datele prezente la moment, referitor la restructurarea TcR, sunt departe de a fi concludente. Au fost publicate câteva studii, descriind supramanifestarea diferitor combinații de gene de TcR. Nu există însă vreun consens, dar unele studii sugerează predominarea familiei genei V β a T-

limfocitelor, și anume V β 3, 14 și 17. Genele V β prezintă un interes deosebit, deoarece ele posedă secvențe cu structuri asemănătoare și sunt apte să fixeze superantigenii. Aceasta poate cauza expansiunea oligoclonală de T-limfocite și producerea de citokine. În același timp, este necesar să menționăm că multe alte studii nu au prezentat dovezi suficiente în ceea ce privește oligoclonarea sau au identificat brațuri diferite de V β 9 și V α . Este esențial a aminti că și expansiunea celulelor purtătoare de TcR poate fi datorată antigenelor articulare secundare, precum proteoglicanii sau colagenul tip II, mai mult decât agentul etiologic. Aceasta ne poate servi în identificarea clonelor Ag-specifice care sunt importante în evoluția maladiei. Diferite metode au fost aplicate în aceste scopuri, iar rezultatele obținute sunt controversate [46,82].

Activarea acută a tuturor T-limfocitelor prin intermediul receptorilor, de exemplu V β 8+, a fost demonstrată în cadrul tabloului clinic al șocului toxic prin superantigenii stafilococici. [16]. Studiile recente ale genei V β folosite de către T-limfocitele sinoviale au demonstrat o predominare evidentă al familiei V β , ceea ce a sporit probabilitatea activării acesteia printr-un superantigen local, însă nu au fost obținute date suficient de convingătoare care ar confirma această supoziție [63].

Sinoviala articulară trebuie privită drept o structură care, prin componentele sale celulare și prin particularitățile sale biologice, facilitează fixarea materialului antigenic și astfel poate fi considerată drept focar stabil de stimulare antigenică. Alterarea primară a articulației poate avea și un caracter nespecific. Rolul ei constă în determinarea procesului inflamator, care facilitează contactul Ag propriu-zis cu celulele imunocompetente. Așadar, este bine cunoscută celula principală care recunoaște agentul străin și care prima reacționează cu el - monocitul sau forma lui tisulară- macrofagul (sinoviocitul tip A) [18, 53].

În prezent în lucrările științifice de referință, sunt descrise următoarele caracteristici ale sinoviocitelor tip A (celula macrofag-like): posedă o activitate esterazică nespecifică, exprimă markeri macrofagali de suprafață caracteristici, precum CD68, CD 14, sunt foarte bogăți în antigene HLA clasa II și au și receptori Fc. În așa fel macrofagul ingeră agentul exogen și îl fagocitează până la peptide active, pe care ulterior le proiectează pe suprafața sa pentru a fi prezentate limfocitelor T. [14,26]. În acest context, pentru o interacțiune mai eficientă cu T-limfocitul, moleculele de peptide antigenice formează pe suprafața macrofagelor complexe cu antigenele HLA clasa II, și anume complexul format este recepționat de T-limfocite drept semnal activ pentru declanșarea reacțiilor imune ceea ce decurge cu eliberare de citokine proinflamatorii, activarea moleculelor noi de macrofage și de limfocite, mobilizarea de neutrofile și producerea Ac specifici [52,58].

Pe lângă macrofage, în calitate de celule prezentatoare de antigen se descriu și celulele dendritice (DC), care se caracterizează și printr-o capacitate marcantă de a stimula limfocitele T

native și de a iniția un răspuns imun primar. Proprietățile DC sunt determinate de prezența pe suprafața lor a unui număr considerabil de receptori celulari și de capacitatea lor sporită de secreție. Receptorii de suprafață ai CD sunt molecule HLA clasele I și II, molecule de adeziune (ICAM-1, ICAM-3, LFA-1, LFA-2), molecule costimulatoare, receptori pentru complement, fragmentul Fc ș.a. [19,25]. Imediat după activarea și maturizarea DC ele devin capabile să sintetizeze o varietate largă de citokine, mediatori și chemokine, care pot acționa autocrin sau paracrin pe DC sau limfocitele T: IL-1, TNF- α , IL-8, IL-10, IL-12, chemokine. DC imature au o capacitate înaltă de a capta Ag, având nivele crescute de receptori de suprafață implicați în captarea acestora. DC mature au însă o capacitate redusă de fagocitoză, dar o expresie crescută de molecule MHC II și CD40. Astfel, ele pot stimula puternic limfocitele T și prezintă proprietăți secretorii importante [83,92].

O altă caracteristică importantă a DC este mobilitatea lor sporită, ce le permite să se deplaseze din țesuturile periferice către organele limfoide, unde sunt recirculate limfocitelor T native. [77,78]. Migrarea selectivă a DC și prezența lor într-un anumit țesut sunt controlate de factori chemotactici eliberați de către țesuturi. Astfel, DC au o localizare strategică, care le permite să interacționeze prompt cu orice agresor care pătrunde pe orice cale în organism [81,84].

Astăzi suntem martori ai progreselor obținute în definirea mecanismelor moleculare, celulare și genetice în dezvoltarea și în menținerea procesului reumatoid. [34, 65]. Una dintre cele mai răspândite ipoteze susținută de savanți ne sugerează că AR este o patologie antigen-indusă și T-limfocitar-dependentă. T-limfocitele joacă un rol de bază în alterarea sinovialei reumatoide. T-limfocitele reprezintă fracțiunea majoritară din infiltratul mononuclear al sinovialei și sunt organizate în multiple agregate foliculare care îi conferă sinovialei un aspect limfoid. Este stabilit că la unii pacienți apar adevăratele folicule limfoide cu centru germinativ, format din T-limfocite-CD4+ și B-limfocite-CD20+. Procesul de formare a centrului germinativ este dependent de T-limfocite [82,91].

O analiză detaliată a membranei sinoviale la pacienții cu AR a demonstrat că populația T-limfocitară care nu este asociată cu funcția centrului germinativ, precum macrofagii-CD68+ și T-limfocitele-CD8+, la fel sunt activ implicate. T-limfocitele-CD8+ au fost depistate în zonele perifoliculare, o parte dintre aceste celule prezintă pe suprafața lor ligandul CD40, molecula receptorului pentru TNF. [32,37]. Această constatare presupune un rol neașteptat al CD8+ atât în formarea centrilor germinativi, cât și în agravarea răspunsului imun în sinovie [75,86].

T-limfocite-CD4+ din sinovială au câteva trăsături caracteristice. În primul rând, prezintă pe suprafața lor isoformă CD45RO, care le caracterizează drept celule de memorie, acest fapt sugerând o expunere anterioară la antigen. Totodată, numărul T-limfocitelor naive în membrana sinovială este foarte scăzut, astfel încât ea diferă de organele limfoide secundare precum nodulii

limfatici. În al doilea rând, CD4+ sinoviale mai exprimă pe suprafață CD69 - markerul activării precoce. Deoarece T-limfocitele din sângele pacienților cu AR rar prezintă pe suprafața lor acest marker, activarea celulară în sinovială poate apărea drept consecință a recunoașterii antigenice care a avut loc. [36,65]. Mai mult ca atât, a fost raportată o corelare dintre expresia CD69 pe T-limfocitele sinoviale și severitatea bolii. În al treilea rând, T-limfocitele sinoviale produc un număr sporit de molecule care mențin inflamația, precum ligandul CD40 care este un membru al superfamiliei de receptori pentru TNF, și, în special, interferonul INF- γ , care este responsabil pentru un șir de manifestări ale bolii [75,77].

Interacțiunea liganzilor CD40 de pe T-limfocite cu CD40 ai B-limfocitelor induce proliferarea B-limfocitară și producerea de imunoglobuline. CD40 la fel induce activarea monocitelor și diferențierea celulelor dendritice, proces care are o influență critică asupra patogeniei AR. În funcție de produsele secretate de T-limfocite, ultimele se clasifică în Th1, Th2 și Th0. [45,62]. Din grupul citokinelor sintetizate de Th1 fac parte IL-2, IL-12, IL-17, TNF- α ; din grupul citokinic secretat de Th2 fac parte IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13. Se presupune că citokinele Th2 asigură, în primul rând, semnalul helper pentru sinteza anticorpilor ce dețin un rol important în dezvoltarea reacțiilor alergice. Citokinele Th1 sunt antrenate în dezvoltarea reacțiilor imunității celulare, în inflamație și în procese de citotoxicitate celulară [79,84].

Sindromul hiperactivității B-limfocitelor este manifestat prin creșterea în ser a B-limfocitelor cu fenotipul CD19, CD20 și CD72, scăderea sensibilității B-limfocitelor la acțiunea T-supresorilor, sporirea expresiei unui șir de receptori la suprafața B-limfocitelor, majorarea blasttransformării B-limfocitelor induse și spontane, creșterea celulelor plasmactice formatoare de Ac și a concentrării auto-Ac, mărirea concentrației CIC. [23,37]. Drept semn general al hiperactivității verigii umorale a imunității pentru AR este apariția în sânge a auto-Ac polispecifici. În cadrul AR auto-Ac sunt orientați către componentele extracelulare, printre care un marker cunoscut este FR, ce pare să aparțină la trei izotipuri diferite - G, A, M [74,86].

Pentru AR mai sunt caracteristici și auto-Ac față de factorul antiperinuclear, auto-Ac anticheratinici, antineutrofili, anticorpii anti-peptid ciclic citrulinat ș.a., care în contextul seroprognostic sunt recomandați drept factori de o specificitate informativă sporită, iar frecvența evidențierii acestor auto-Ac corelează cu severitatea bolii și cu viteza de progresare a AR. Printre mecanismele ce duc spre manifestarea auto-Ac cu idiotip patogen, un rol important îl joacă procesele modificării chimice a moleculelor auto-Ag nemijlocit în focarul de inflamație, ceea ce pare să determine apariția neoepitopilor (determinantelor Ag cu specificitate principial nouă), care trec stadiul de redactare posttranslație și astfel căpătă caracter de auto-Ag. Cel mai elocvent exemplu al formării auto-Ag de asemenea tip servește apariția în serul pacienților cu AR a FR-IgG și, totodată, formarea neoepitopilor pe baza resturilor decitruilate de arginină sau deaminizate

în structura proteinelor native. Procesul de citrulinare presupune conversia argininei în citrulină de către familia de peptidil-arginin deiminaze (PADI). [18,34]. Din cele 4 izoforme, PADI2 și PADI4 sunt cele mai abundente în sinovia inflamată. În AR, citrulinarea intensă are loc în sinovia inflamată, iar B-limfocitele rezidente produc anticorpi către aceste proteine citrulate (anticorpi anti-peptide ciclice citrulate (anti-CCP) [86,86].

Datele ultimilor ani demonstrează o activitate sporită a rețelei citokinice și a componentelor ei, în primul rând TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18 în reglarea verigilor efectoare ale agresiunii autoimune la pacienții cu AR. [5,9]. În cadrul AR se relevă un dezechilibru sporit observat în rândul profilului citokinic, unde raportul citokinelor secretate de T-limfocite este minimal, pe când citokinele de proveniență macrofagală și fibroblastică produse în cadrul membranei sinoviale domină [28,32].

Prima în membrana sinovială a fost descoperită IL-1, activitatea căreia în condiții fiziologice este echilibrată de antagonistul receptorului-IL-1(IL-1Ra). IL-1 și subunitățile sale sunt inductori ai inflamației articulare cu degradarea ulterioară a cartilajului, capabile să stimuleze sinteza IL-6. Ultima este responsabilă de dezvoltarea multor aspecte clinice asociate cu AR (trombocitoză, hipergamaglobulinemie) [45,91].

Astăzi, o pondere importantă în dezvoltarea AR este atribuită TNF- α . O producere sporită de TNF- α este apreciată drept stimul universal pentru supraproducerea altor citokine. Este determinat că nivele crescute ale TNF- α și ale receptorilor solubili în serul sanguin și în lichidul sinovial corelează la pacienții cu AR cu o activitate înaltă a procesului. [25,29]. Importanța IL-1 și TNF- α în dezvoltarea AR este subliniată și de faptul că inhibarea secreției citokinelor date sub acțiunea tratamentului duce la scăderea stabilă a volumului simptomatologiei și la creșterea indicatorilor calității vieții [31,39].

Pe lângă influența citokinelor proinflamatorii cu activitate proapoptotică TNF- α și IL-1, citokinele antiinflamatorii, în special IL-4, inhibă activitatea citokinelor sus-numite, astfel contribuind la scăderea nivelului de proliferare a fibroblaștilor în articulația afectată [49,55].

O citokină importantă descrisă de cercetători este IL-17, care este T-dependentă, posedă o acțiune sinergică cu IL-1 și TNF- α , este exprimată în membrana sinovială a pacienților cu AR și care, activând NF- κ B, participă la inducerea și la progresarea AR. Totodată, IL-17 poate induce inflamația reumatoidă și independent de IL-1, fapt ce are importanță în crearea programelor alternative de terapie imunogenetică [47,72].

Rezultatul acestor mecanisme complexe de dezvoltare a inflamației reumatoide este formarea unui țesut de granulație – *panusul sinovial*, care reprezintă un țesut hipertrofiat și hipervascularizat (în rezultatul neoangiogenezei), care posedă o expresie înaltă de oncogene, sintetizează cantități importante de metaloproteine distructive (responsabile de leziunile

cartilaginoase) și care este extrem de invaziv la interfața os-cartilaj. Evoluția sinovialei reumatoide parcurge în trei etape [14,25].:

- Etapa exsudativă - în primele săptămâni-luni
- Etapa infiltrativ-proliferativă, în care domină hiperplazia intimei. Celulele, inițial dispuse în 1-2 straturi, ajung să formeze până la 10-20 straturi. Se adaugă și procesul de angiogeneză, sub influența a numeroși factori; VEGF (vascular endothelial growth-factor), TNF- α , IL-1, IL-8, cu proprietăți mitogene față de celula endotelială. Astfel, sinovia reumatoidă capătă un caracter de proliferare de tip tumoral.
- Faza *granulomatoasă* - formarea unui țesut de granulație hipertrofiat și hipervascularizat numit panus sinovial, care poate cântări de zece ori greutatea țesutului inițial [74,81].

Deși progresele din ultima perioadă, în ceea ce privește patogenia AR, sunt remarcabile, totuși cascada proceselor patogenice care se desfășoară de la modificările primare ale sinovialei din AR până la distrucțiile osoase este departe de a fi complet elucidată, fapt ce argumentează necesitatea continuării cercetărilor în această direcție [69,79].

În concluzie, mecanismul imunopatogeniei AR se bazează pe interacțiunile celulare din sinoviala reumatoidă, favorizate de contactul intercelular și mediul citokinic local. De la debut și până în stadiile finale boala parcurge următoarele etape, mediate prin mecanisme diferite:

- *Etapa inițială* de inducere a bolii este secundară activării sistemului imun la o gazdă genetic determinată. Expresia sinovială a acestei faze este reprezentată de leziunile microvasculare și proliferări ale celulelor sinoviale;
- *Etapa intermediară* de inducere a inflamației este produsă prin activarea celulei T (CD4+) autoreactive și intervenția citokinelor proinflamatoare, la care se adaugă producția de FR;
- *Etapa finală* de distrucție osteocartilaginoasă este mediată de formarea panusului, activarea locală a osteoclastelor și formarea eroziunilor cartilaginoase și osoase.

1.3. Noile viziuni asupra tratamentului în artrita reumatoidă

Ultimii ani au adus mutații semnificative în strategia terapeutică a artritei reumatoide. Dacă inițial principalele obiective ale tratamentului erau legate de ameliorarea simptomelor, astăzi ele sunt: prevenirea și stoparea procesului distructiv articular și a deformărilor, păstrarea funcției articulare și a calității vieții, prevenirea handicapului fizic și a riscului de deces prematur. [23, 47]. Mai mult, clasicele concepții ale terapiei ”în piramidă”, cu introducerea treptată a agenților terapeutici cu potențial remisiv, aparțin trecutului [59,171].

Diversitatea remediilor farmacologice pentru AR include în principal următoarele tipuri de medicamente:

1. antiinflamatoarele (nesteroidiene și glucocorticoizii), cu efect mai mult simptomatic,
2. medicamente remisive (DMARD), cu efect patogenetic.

Acestea din urmă aparțin la două categorii: clasice (hidroxiclorochina, azatioprina, ciclosporina A, sulfasalazina, MT, LF) și agenți biologici (anti-TNF α ; anti-IL6; anti-IL1r; anti-CD20 etc), obținuți prin inginerie genetică.

Ideea ”ferestrei terapeutice” utile (stadiul pre-eroziv al bolii) face necesară introducerea tratamentului remisiv încă din primele săptămâni după diagnostic. MT continuă să fie ”standardul de aur” în tratamentul AR și, pentru majoritatea reumatologilor, medicamentul de primă alegere. [16, 174]. Motivele sunt farmacologice (efect imunomodulator și antiinflamator precoce și persistent, posologie convenabilă), terapeutice (60-70% beneficii, eficacitate durabilă, posibilități largi de asociere, raport risc/beneficiu optimal etc) și economice (preț de cost scăzut). Dozele trebuie crescute progresiv până la 20-25 mg/săptămână în formele agresive de boală [34,46].

Metotrexatul – analog structural al acidului folic, poate fi administrat oral sau parenteral pentru tratamentul diferitor boli reumatologice. Chiar dacă mecanismul exact de acțiune terapeutică a metotrexatului este necunoscut, mecanismul de supresie a inflamației, mediat de creșterea adenozei, poate juca un rol principal. [24,36]. Eficiența metotrexatului în artrita reumatoidă a fost stabilită de patru controale randomizate și confirmat de meta-analiză. Este necesară monitorizarea minuțioasă a terapiei cu metotrexat, cu toate că majoritatea reacțiilor adverse sunt slabe și nu necesită întreruperea administrării metotrexatului. În timp ce hepatotoxicitatea cu metotrexat este foarte vast discutată, patologiiile hepatice provocate de el sunt rare [49,63].

Deși potențialele toxicități sunt bine cunoscute, siguranța relativă a MT atunci când este utilizată și monitorizată în mod corespunzător, a fost stabilită și comparată cu alte medicamente antireumatice care modifică boala. În baza acestora s-a constatat că metotrexatul predomină efectele pozitive față de toxicitate. Perspectiva, cuplată cu aprecierea crescută a distructivității AR timpurii, a determinat mulți reumatologi să utilizeze metotrexat cât mai repede după diagnosticare [72,91].

În general, studiile controlate randomizate în asociere cu terapia combinată nu au demonstrat, o medie a acestor regimuri față de metotrexat în monoterapie. Puterea statistică a acestor studii a fost adesea grav afectată de beneficii semnificative în grupurile de control, dintre care mulți au primit metotrexat ca monoterapie. Modificările substanțiale în proiectarea

studiului, incluzând o selecție mai atentă a populației de studiu pe baza unui răspuns incomplet la metotrexat, au condus la o mai bună înțelegere a avantajelor terapiei combinate [85].

Acidul folic a fost identificat și sintetizat de către Angier în 1964. Rolul său în metabolismul celular a făcut o țintă rezonabilă pentru terapiile antimetabolice de cancer iar doi ani mai târziu, aminopterina (4-aminopteroyl-glutamic acid), un inhibitor puternic al metabolismului folatului și precursor al metotrexatului, s-a dovedit a fi de succes în furnizarea de remisiuni non-durabile pentru copiii cu leucemii acute. Utilizarea aminopterinei la tratarea a opt pacienți cu artrită (dintre care șase dintre aceștia a părut a avea AR) a fost raportată pentru prima dată în 1951 de către Gubner. Deși cel puțin cinci dintre acești pacienți s-au îmbunătățit, terapia pe termen lung cu aminopterina nu a fost fezabilă și artrita a recidivat după ce medicamentul a fost întrerupt. [27,36]. A fost nevoie de 20 de ani pentru ca experiența suplimentară cu MT să fie raportată într-un rezumat de la Asociația Americană de Reumatism de Hoffmeister. El a descris îmbunătățiri la 29 de pacienți cu artrită reumatoidă care au fost tratați cu metotrexat intramuscular, o observație pe care a raportat-o mai expansiv în 1983. Acestea și alte experiențe necontrolate cu metotrexat vor fi etapa pentru patru studii randomizate controlate. Realizat și publicat la mijlocul anilor 1980, aceste studii au jucat un rol esențial în stabilirea eficacității și tolerabilității metotrexatului și în decizia Statelor Unite pentru Alimentație și Medicamente (FDA) de aprobare a utilizării sale în AR [69,87].

Structura chimică a metotrexatului diferă de cea a acidului folic în două substituții: un rest de amină (înlocuind o grupare hidroxil) pe al patrulea atom de carbon (în inelul pteridină) și o grupare metil (un proton înlocuind acidul para-amino-benzoic). În tratarea bolilor reumatismale, metotrexatul este prescris în doze relativ mici (de obicei 7,5-25 mg), administrate o dată pe săptămână. Metotrexatul poate fi administrat pe cale orală (sub formă de tablete sau lichide) sau parenteral, prin injectare subcutanată sau intramusculară, cu rate similare de absorbție parenterală indiferent de calea de administrare [23,56].

Valorile maxime ale serului sunt prezente în interval de 1-2 ore de la administrare. În general, biodisponibilitatea metotrexatului după administrarea orală este ridicată (0,70 comparativ cu 1,00 pentru administrarea intravenoasă), dar a fost descrisă o variație substanțială în rândul indivizilor. Absorbția nu este afectată în mod semnificativ de alimente, dar poate fi redusă în mod semnificativ în stabilirea patologiei intestinale, cum ar fi boala inflamatorie intestinală, intestinul scurtat sau alte sindroame de malabsorbție [87,91].

Deși poate fi rezonabil să se încerce terapia orală în aceste situații, lipsa răspunsului la metotrexat oral la pacienții cu afecțiuni reumatismale cu orice formă de boală intestinală poate reflecta o absorbție scăzută, mai degrabă decât o artrită rezistentă, iar terapia parenterală ar

trebui oferită înainte de abandonarea metotrexatului. În special la doze mai mari de 20-25 mg pe săptămână, absorbția parenterală poate fi mai bună decât cea administrată oral. După administrare, metotrexatul este distribuit pe scară largă în organism. Aproximativ 50% este legată de proteine; o proporție mică (aproximativ 10%) circulă în forma monohidroxilată (7-OH-MT).

Atât MT, cât și 7-OH-metotrexatul intră în celule prin două mecanisme: transportul activ prin receptorii folat FOR-alfa și FR-Beta și difuzia facilitată. Intracelular, și metotrexatul, și și 7-OH-metotrexatul sunt poliglutamați (MTX-glu), formând compuși cu un timp de înjumătățire relativ lung; MTX-glu poate fi detectat în pielea șobolanilor timp de până la 2 săptămâni după o singură doză de metotrexat. Se consideră că MTX-glu poate avea efect primar în răspunsul terapeutic în bolile inflamatorii. Această viziune este compatibilă cu ameliorarea simptomelor observate, de obicei, la câteva săptămâni după începerea tratamentului și susținută pentru o perioadă similară după întreruperea tratamentului [34,89].

Metotrexatul și mecanismul de inflamare. La începutul rațiunii pentru utilizarea metotrexatului în boala inflamatorie a fost faptul că a împiedicat proliferarea limfocitelor, o funcție care a fost atribuită proprietăților sale antimetabolice. Utilizarea pe scară largă a metotrexatului de-a lungul mai multor decenii, împreună cu o mai bună înțelegere a proceselor de bază, cum ar fi transducția semnalului celular, expresia genică și rețelele de citokine, au susținut noi perspective și ipoteze cu privire la modul în care această terapie poate funcționa. Pe lângă inhibarea metabolismului acidului folic, s-a observat că MT induce apoptoza, suprimă exprimarea moleculelor de activare și aderență, modulează citokinele (extinderea căilor Th2 și restricționează Th1), diminuează producția de imunoglobulină și inhibă enzimele ciclooxygenazei și lipoxigenazei. S-ar putea să aflăm că repertoriul terapeutic al metotrexatului este la fel de variat ca și mecanismele bolii inflamatorii cronice. O perspectivă, ipoteza adenozei, a apărut ca o temă dominantă în înțelegerea noastră a acțiunilor antiinflamatorii ale MT și este, probabil, un mecanism central pentru multe dintre celelalte efecte observate [28,29].

Ca analog de folat, metotrexatul inhibă enzime dependente de folat, în care dihidrofolat reductaza este probabil cea mai cunoscută. O altă enzimă, 5-aminoimidazol-4 carboxamida nucleotidică (AICAR), este o enzimă intracelulară implicată în biosinteza purinică și poate juca un rol central în producerea acțiunilor antiinflamatorii ale metotrexatului. AICAR este un inhibitor competitiv al adenzin deaminazei, ceea ce impune degradarea adenozei. Inhibarea rezultatelor de transformare a AICAR duce la creșterea nivelului de AICAR și, în schimb, se anticipează creșterea nivelului de adenzină. Deoarece concentrația de adenzină crește intracelular, este mai probabil să apară în mediul intracelular. Adenzina extracelulară se leagă la

o serie de receptori transmembranari legați de proteina G, multe dintre aceste interacțiuni conduc la creșterea adenozin monofosfatului ciclic intracelular (cAMP). Se demonstrează că un nivel mai ridicat de cAMP produce o serie de efecte antiinflamatorii, cum ar fi scăderea secreției factorului de necroză tumorală (TNF), a interferonului și a interleukinei și inhibarea fagocitozelor. Un studiu al inflamației în modelul mouse-ului restant de metotrexat a condus la identificarea mai multor gene candidate, responsabile de reglarea în sus a producției de adenozină indusă de metotrexat. Cu toate acestea, opinia noastră cu privire la acțiunile metotrexatului și adenozinei în condiții inflamatorii este încă imprecisă. [29,31]. Un studiu al efectelor metotrexatului asupra nivelelor de purină și pirimidină din sângele pacienților cu AR, care au început tratamentul cu metotrexat, nu a demonstrat modificări ale concentrației de adenozină, deși nivelurile scăzute de hipoxantină și acid uric au fost ascunse. De asemenea, concentrația de adenozină nu a putut fi corelată cu nivelurile de MT în cazul eritrocitelor pacienților tratați cu metotrexat pentru artrita idiopatică. Autorii au comentat provocările implicate în tratarea adenozinei, având în sânge un timp de înjumătățire de 1 minut [49,53].

1.4. Metotrexatul în tratamentul artritei reumatoide în regim de monoterapie și terapie asociată

În urma experiențelor clinice timpurii, eficacitatea pe termen scurt a metotrexatului în tratamentul AR a fost stabilită în patru studii clinice randomizate efectuate în instituții separate la începutul anilor 1980.

O meta-analiză a acestor date a constatat că pacienții din aceste studii care au primit metotrexat au avut o îmbunătățire cu 26% a numărului de articulații inflamate și cu 39% mai multă ameliorare a durerii decât cei care nu au primit metotrexat. Tratamentul cu metotrexat a fost întrerupt la aproximativ o treime din pacienții din aceste studii din cauza efectelor adverse, dintre care majoritatea au fost ușoare, iar mai puțin de 1% fiindu-le în pericol viața. Datită eficacității metotrexatului, stabilită în mod clar față de placebo, s-au efectuat studii care au comparat metotrexatul cu alte DMARDs [56,78].

Metotrexat versus Azatioprină.. A fost efectuat un proces clinic paralel de 24 de săptămâni, dublu-orb, în care 42 de pacienți cu AR au fost randomizați pentru a primi azatioprină sau metotrexat, cu ajustări permise la intervale predefinite. Ambele grupuri de tratament au prezentat o îmbunătățire a tuturor variabilelor clinice ale rezultatelor. Deși nu au existat diferențe aparente în aceste variabile între grupuri, a existat o tendință spre o îmbunătățire mai accentuată și mai rapidă la pacienții care au fost tratați cu metotrexat. Rezultatele

radiologice ale leziunilor progresive ale articulațiilor au fost similare în ambele grupuri de tratament la 24 de săptămâni și la urmărirea pe termen lung după 1 an [23,45].

Într-un studiu prospectiv de trei ani, 53 de pacienți cu AR au primit fie azatioprină, fie metotrexat. După o perioadă inițială de 24 de săptămâni, ambele grupuri s-au îmbunătățit semnificativ față de măsurile de bază ale durerii și capacității funcționale și nu au existat diferențe semnificative în rezultatele clinice, deși s-au îmbunătățit unele metode de măsurare a activității bolii (hemoglobină și VSH) în grupul cu metotrexat. [49,64]

A fost efectuat un studiu controlat, randomizat, de 48 de săptămâni, unde a fost comparat metotrexatul cu azatioprina la pacienții cu AR. Compararea valorilor pentru 13 variabile ale bolii cu valorile inițiale în săptămâna 24 a evidențiat o îmbunătățire semnificativă la 12 dintre acestea în grupul cu metotrexat și la 6 dintre acei care au luat azatioprină. Analiza supra-curbă, comparând cele două grupuri la 24 de săptămâni, au arătat o îmbunătățire semnificativă și mai mare a grupului de metotrexat. Numărul de retrageri datorate efectelor secundare a fost semnificativ mai mare în grupul cu azatioprină. Pacienții s-au putut înscrie într-o extensie deschisă de 4 ani și, după această perioadă, mai mulți pacienți au continuat să utilizeze metotrexat decât azatioprină și, într-o analiză cu intenție de tratament, progresia radiografică a fost mai mică în grupul cu MT [46,69].

Un alt studiu a examinat eficacitatea relativă a metotrexatului, azatioprinei și a combinației celor două într-un studiu controlat prospectiv, multicentric, de 48 de săptămâni. Un total de 209 pacienți cu AR au fost randomizați pentru a primi doze escaladante de metotrexat (5-15 mg / săptămână), azatioprină (50-150 mg / zi) sau în combinație (5 mg metotrexat / săptămână plus 50 mg azatioprină / zi la 7,5 mg metotrexat / 100 mg azatioprină / zi), cu posibilitatea de creștere a dozei la intervale de 6 săptămâni. Interesant este faptul că 45% dintre pacienții din grupul tratat numai cu metotrexat au fost considerați că au răspuns (cel puțin 30%) la cel puțin trei din cele patru variabile, comparativ cu 38% din grupul asociat numai cu azatioprină. O tendință spre scăderea progresiei radiologice a fost observată la pacienții tratați cu metotrexat [47,49].

Metotrexat versus preparate de aur parenteral. A fost efectuat un studiu de 26 de săptămâni pentru 35 de pacienți cu AR activă în care metotrexatul a fost comparat cu timnalatul de sodiu auric intramuscular (GSTM). O îmbunătățire statistic semnificativă comparativ cu măsurile de bază a fost observată în toate variabilele clinice de eficacitate la pacienții care au primit GSTM, în timp ce cei care au luat metotrexat au avut îmbunătățiri în șapte măsuri. Autorii studiului au concluzionat că GSTM și metotrexatul au fost la fel de eficace în tratamentul pe termen scurt al AR [58].

O experiență de 3 ani a fost raportată comparând metotrexatul și GSTM la 174 de pacienți cu AR erozivă. Pacienții au fost randomizați să primească injecții intramusculare săptămânale fie cu 15 mg metotrexat, fie cu 50 mg GSTM, timp de 1 an. Ulterior, studiul a fost continuat ca o încercare deschisă prospectivă pentru încă 2 ani cu aceeași doză de MT și jumătate din doza de GSTM. O analiză cu intenție de tratament a evidențiat îmbunătățiri substanțiale la 78% dintre pacienții din grupul cu metotrexat și la 87% dintre cei care au luat GSTM. Retragerea din studiu a pacienților din cauza toxicității a fost semnificativ mai mare în grupul GSTM. Supravegherea pe termen lung a pacienților cu diaree a constatat că remisia a fost mai durabilă la pacienții retrași din GSTM decât la cei care au întrerupt tratamentul cu metotrexat. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic în progresia evidenței radiologice a eroziunilor între grupuri [47,67].

Metotrexat versus Auranofin. Un studiu care a comparat metotrexatul pe cale orală săptămânală cu auranofin zilnic a fost efectuat într-un studiu dublu-orb, randomizat, și multicentric la 281 pacienți cu AR activă. Deși ambele grupuri de tratament au prezentat îmbunătățiri semnificative, răspunsul terapeutic la metotrexat a fost observat mai devreme și a fost în mod constant mai mare decât cel cu auranofin. Mai mult, evenimentele adverse au fost raportate mai frecvent în grupul de auranofină și mai mulți pacienți tratați cu auranofină au fost retrași din cauza toxicității [36,59].

Un alt studiu a fost unul cu trei brațe, la 335 de pacienți, cu durata 48 de săptămâni, randomizat, controlat, pentru a compara siguranța și eficacitatea relativă a MT, auranofinului și combinația dintre ambele în tratarea AR. Deși scopul principal al studiului a fost de a evalua terapia combinată, pacienții care au luat auranofin în monoterapie au avut un debut mai lent de răspuns decât pacienții care luau metotrexat în monoterapie [87].

Metotrexat comparativ cu sulfasalazină și hidroxiclorochină. În 1996 a fost publicată o investigație prospectivă a terapiei combinate pentru pacienții cu AR, la care unii pacienți au primit metotrexat, în timp ce alții au fost tratați cu regim de două sau trei medicamente.

În acest studiu de doi ani, 102 pacienți cu AR refractari la cel puțin un DMARD au fost randomizați pentru a primi numai MT, combinația dintre sulfasalazină și hidroxiclorochină sau toate cele trei medicamente. Doza de metotrexat a fost ajustată cu scopul de remisie la toți pacienții. Obiectivul final principal a fost finalizarea a doi ani de tratament cu o ameliorare de 50% a simptomelor artritei și fără evidențierea toxicității. La finalizarea studiului, 50 dintre cei 102 pacienți au realizat acest obiectiv. Acestea au inclus 12 din 36 de pacienți (33%) tratați numai cu metotrexat, 14 din 35 de pacienți (40%) tratați cu sulfasalazină și hidroxiclorochină și 24 din 31 de pacienți (77%) tratați cu toate cele trei medicamente. Rata de întrerupere a

tratamentului pentru toxicitatea medicamentului a fost mai mare în grupul cu metotrexat decât în cazul celorlalte două grupuri [24,41].

Metotrexatul și terapia asociată. Concomitent trebuie să atenționăm și despre numărul mic de pacienți, la care terapia combinată a dus la efectul care se aștepta de la preparatele de bază. Îmbunătățirea după criteriile ACR50 a fost la a patra parte de pacienți, luând în considerație și frecvența reacțiilor adverse.

Actualmente se iau în calcul studiile randomizate dublu orb controlate în terapia combinată utilizând două preparate – MT și sulfasalazina. Sunt analizate rezultatele a 24 de studii cu principiile medicinei bazate pe dovezi cu participare a 3034 de pacienți. Luând în considerație caracterul eterogen de studii, autorii nu fac concluzii directe. Ei consideră că unele combinații au demonstrat că sunt eficiente, deși uneori în combinație cu o toxicitate mai mare. Eficace, în opinia autorilor revizui, au fost combinațiile de MT și clorochină, MT și ciclosporina, MT și LF, MT și sărurile de aur, MT și doxiciclină, MT + sulfasalazina + hidroxiclorochina și MT + sulfasalazina + ciclosporina [36,48].

Cu toate acestea, în unele recomandări recente (la momentul acestei reexaminări) ale Colegiului American de Reumatologie (ACR) privind utilizarea preparatelor tradiționale de bază în AR [25, 48,64,78] se discută despre valabilitatea utilizării în practică a combinațiilor duble, în special, MT și hidroxiclorochină, MT și sulfasalazină, MT și LF, sulfasalazină și hidroxiclorochină.

Trebuie să menționăm, că ideea terapiei combinate, dar și celelalte, a fost realizată pe principiul majorării treptate a dozelor și numărului preparatelor (principiul “step-up”). Adică, în acest studiu se alegeau pacienții, care anterior primeau tratament cu MT sau alt preparat de baza fără efect considerabil. O astfel de abordare poate conduce la o selecție neintenționată în cercetări în grup special pentru bolnavii cu AR, care diferă de mediul statistic și ca rezultat, la denaturarea rezultatelor terapiei studiate. Nu putem exclude și faptul că la pacienții astfel selectați poate apărea dependență la acțiunea preparatelor care au fost administrate anterior, că activitatea AR la acești pacienți este mai mare decât de obicei [28, 45]. În primul caz în studiu vor fi cercetate efectele preparatelor ce se adaugă în terapia combinată, dar nu însăși terapia combinată. În al doilea caz există o oportunitate reală în micșorarea efectului în mod artificial al preparatului care se adaugă. Astfel, la efectuarea machetului “step-up” există pericolul subaprecierii terapiei combinate.

O creștere spectaculoasă a apărut în utilizarea diferitelor combinații de DMARD-uri în tratamentul RA. Metotrexatul a contribuit substanțial la aceste eforturi, mărin­d gradul de conștientizare a unor aspecte critice implicate în proiectarea studiilor clinice cu regimuri

combinat, precum și în conceptul de "drog de ancoră". Aceste aspecte sunt ilustrate în cercetare Grupului de studiu privind combinația metotrexat-ciclosporină (MCCSG), care a raportat un grup de pacienți selectați cu atenție, care au răspuns doar parțial la metotrexat, care au prezentat îmbunătățiri clinic importante cu adăugarea de ciclosporină (ciclosporină) Cu un design similar au raportat un efect pozitiv al aurului intramuscular plus metotrexat. Până la acest studiu, cele mai multe studii clinice randomizate controlate cu terapie combinată cu două medicamente DMARD au inclus comparații cu fiecare agent ca monoterapie. În contrast, studiul MCCSG a avut un braț dublu și a comparat efectul a două medicamente în combinație cu efectul a numai unu (în acest caz, metotrexat) al medicamentelor constituate utilizate singure. Această abordare a fost puternică, iar rezultatele nu au fost împiedicate de îmbunătățiri în mai multe grupuri, care, în alte studii, au apărut statistic ca regresie la mijloc. În plus, acest lucru a introdus conceptul de metotrexat ca un "medicament de ancoraj" eficient, util în definirea populației de respondenți parțiali și furnizarea bazei pe care se pot construi scheme combinate [45,48].

Metotrexat și agenții biologici. Au fost realizate numeroase studii de agenți biologici în care biologia este comparată cu metotrexatul, sau combinată cu metotrexat. Până în prezent, metotrexatul se compară favorabil cu terapia anti-TNF ca monoterapie în răspunsul clinic, dar este mai puțin favorabil în reducerea progresiei radiografice. De remarcă, adăugarea metotrexatului la terapia anti-TNF este aditivă, iar combinația dintre metotrexat și anti-TNF este superioară terapiei cu metotrexat și anti-TNF, atât în răspunsul clinic, cât și ca inhibarea ratei progresiei radiografice. Această observație importantă a crescut doar rolul metotrexatului în terapia AR [26,33].

Metotrexatul este aprobat în combinație cu un număr de biologii, inclusiv terapiile anti-TNF etanercept, infliximab și adalimumab și alte biologice tocilizumab (anti IL-6), abatacept și rituximab [9,17].

În literatura de specialitate continuă dezbaterile cu privire la faptul care tactică terapeutică este preferențială; creșterea treptată a tratamentului ("step-up") sau indicarea concomitentă a câtorva preparate cu micșorarea ulterioară a numărului lor ("step-down") [3,17,39,54,87]. Unii savanți [77,79] în baza datelor obținute în studii, acordă preferință metodei "step-up". Alți [50] menționează că terapia combinată, indicată după principiul "step-up", destul de des se folosește în practică și de aceea este argumentată empiric. Deși această cale de folosire a terapiei combinate poate să nu fie cea mai efektivă, ea micșorează riscul "hipertratării" acelor pacienți la care monoterapia poate deveni adecvată.

Studiile cu folosirea tacticii "step-down" sunt unice. De regulă această cale se realizează în studiile cu folosirea dozelor mari de corticosteroizi, în particular în studiul "COBRA". În acest

studiu s-a comparat eficacitatea combinației sulfosalazinei (2 g pe zi), MT (7,5 mg pe săptămână) și prednisolonului (doza nictemerală incipientă de 60 mg, cu scăderea ulterioară rapidă, pe parcursul a șase săptămâni până la 7,5 mg), cu monoterapia cu sulfosalazină la bolnavii cu AR precoce. În acest studiu randomizat - dublu orb, placebo controlat, au fost selectați 155 de pacienți care nu au primit în trecut terapia cu GCS. În grupul cu folosirea terapiei combinate peste 28 săptămâni se anula prednisolonul, iar peste 40 săptămâni – MT [49,58].

Peste 28 de săptămâni de studiu, la 72% din pacienții care au primit dubla terapie și la 49% pacienți care au primit monoterapie cu sulfosalazină, a fost atinsă îmbunătățirea după criteriile ACR20, iar îmbunătățirea cu ACR50 - la 49% corespunzător și 27% din pacienți (diferențele sunt importante statistic pentru ambele comparații) [28,33].

După anularea prednisolonului, diferențele dintre eficacitatea metodelor de terapii comparate s-au micșorat, iar către primul an de studiu au încetat să fie evidențiate (remisiune parțială sau completă era depistată la 32% din pacienții ce au primit terapia combinată, și la 24% din grupul de pacienți cu utilizarea monoterapiei cu sulfosalazină). S-a observat că folosirea terapiei combinate era însoțită de încetinirea progresiei semnelor radiologice de distrucție a articulațiilor (metoda modificată Sharp), atât peste 26 de săptămâni, cât și peste 56 de săptămâni de studiu [31,35]. Concomitent, din grupul cu administrarea terapiei combinate au ieșit mai puțini pacienți în legătură cu ineficacitatea tratamentului sau ca rezultat al tolerării proaste.

În acest studiu, superioritatea terapiei combinate a fost realizată aproape exclusiv din contul folosirii dozelor ridicate de prednisolon. Studiul de asemenea a demonstrat că anularea terapiei efective a AR duce la scăderea rapidă a efectului. Se știe că folosirea repetată a remediilor DMARD, care anterior au fost eficiente la un bolnav concret cu AR, deseori nu are efect favorabil. Astfel, realizarea principiului ”step-down” la bolnavii cu AR în practică duce la pierderea ireversibilă a efectului și de aceea nu tot timpul este rațională [32,76].

1.5. Sulfasalazina în tratamentul artritei reumatoide în regim de monoterapie și terapie combinată.

Sulfasalazina este un remediu medicamentos cu efect antiinflamator specific la nivelul mucoasei intestinale, cât și un antiinflamator cu acțiune specifică în artrita reumatoidă (antireumatic specific). Cercetătorul Nana Svartz în colaborare cu Wolsteadt și Askelof, au creat sulfasalazina (SLZ), o combinație de sulfapiridină și acid 5-aminosalicilic,. Presupunerea lor a fost că singurele antibiotice disponibile la acel moment, sulfonamidele, ar fi benefice pentru componenta inactivă a artritei reumatice, în timp ce componenta salicilat ar ameliora durerea și rigiditatea. În timpul celui de-al Doilea Război Mondial, Svartz a prescris SLZ la mai mult de

400 de pacienți cu diagnostic de poliartrită reumatică, avind un răspuns favorabil de 63%. Rezultatele, au fost publicate în 1948, care au coincis cu un studiu surprinzător, realizat de Sinclair și Duthie despre experiența nefavorabilă a SLZ în comparație cu compusii de aur. În acest studiu, SLZ a fost dat sub forma unui curs de scurtă durată de 60 de zile, cu un singur pacient aflat încă pe SLZ la momentul evaluării. [67,84]. Apariția corticosteroizilor în 1949, odată cu reluarea interesului pentru compusii de aur și disponibilitatea penicilaminei, a umbrit SLZ timp de trei decenii, deși au fost publicate și alte studii pozitive. Totuși, interesul pentru SLZ a revenit la momentul în care McConkey a încercat să identifice un agent structural similar cu dapsona (care conferă un beneficiu în AR), dar cu o mai mică toxicitate [85,89].

Eficacitatea sulfasalazinei și profilul său de toxicitate foarte favorabil contribuie la acceptarea de către mulți reumatologi ca DMARD de prima alegere pentru AR. Deoarece este folosit cel mai adesea ca agent unic, studiile asupra rolului său în combinație cu alte DMARDS din AR au prezentat și recent câteva rezultate pozitive. De asemenea preparatul este benefic în artrita psoriazică, artrita periferică a spondilitei anchilozante și în artritele juvenile [78].

Reacțiile toxice la SLZ sunt rareori severe. Cele mai multe apar la începutul tratamentului și se inversează complet la întreruperea tratamentului. Monitorizarea intensă a toxicității este necesară doar în primele 6 luni și mai puțin frecvent ulterior. Absența toxicității cu utilizare prelungită și lipsa potențialului cancerigen crește suplimentar acceptabilitatea acesteia atât de către pacient, cât și de către medic. Într-adevăr, există unele dovezi experimentale în modalitățile animalelor care sugerează un efect antitumoral de la SLZ [63].

Cu toate că au fost întreprinse mai multe studii, mecanismul exact de acțiune al SLZ în bolile reumatice este încă necunoscut. După ingestie, SLZ este supus reducerii azoice la sulfapiridină (SP) și acid 5-aminosalicilic (5-ASA) prin bacterii coloniale. SP și aproximativ 30% din molecula SLZ intactă sunt absorbite, dar 5-ASA nu se absoarbe [80].

Studiile clinice privind SLZ în AR arată că SP și molecula intactă SLZ, și nu 5-ASA, sunt partea activă. Beneficiul sulfametoxazolului în AR susține în continuare rolul SP ca agent activ. Phthalilsulfathiazolul, o sulfonamidă care nu este bine absorbită, nu a fost eficient în AR. Acest lucru sugerează că sulfonamida absorbită are o valoare mai mare decât cea a AR, mai degrabă decât un efect antimicrobian asupra intestinului [58].

În AR, o moleculă asemănătoare SLZ, metilsulfasalazina, care nu este susceptibilă de reducerea azozei în intestin, a oferit beneficii, dar cu o frecvență mai mare a efectului advers. Prin urmare, este probabil ca beneficiul SLZ să se datoreze efectului combinat al SP și moleculei SLZ care este absorbit intact [60].

Nici SLZ, nici componentele acestuia nu au un efect asupra sistemelor de completare, coagulare, fibrinolică sau kinină, căi-cheie non-celulare în răspunsul imun innascut. Atât SLZ, cât și SP modifică neutrofilele, ceea ce nu numai că reduce recrutarea la articulațiile inflamate, ci afectează și funcțiile lor. Deși SLZ este o funcție SP alteră a celulelor NK, relevanța acesteia pentru patogeniza AR nu este clară. Ambele preparate, SLZ și SP inhibă și proliferarea celulelor T induse de interleukină-2. Un mecanism poate fi acela precum SP, dar și SLZ, ce măresc apoptoza celulelor T. Reducerea titrurilor factorului reumatoid cu SLZ și scăderea nivelurilor de imunoglobulină sugerează un efect asupra celulelor B. Studiile in vitro sugerează un efect dependent de celule T, și un efect independent asupra celulelor B, dar baza moleculară pentru acest lucru nu este cunoscută. In vitro, SLZ și SP reduc producția IL-1 a monocitelor și a IL-12, dar mecanismul molecular nu este cunoscut. Scăderea nivelurilor CRP și ESR cu SLZ sugerează, de asemenea, inhibarea sintezei citokinelor proinflamatorii din articulația inflamată. [30,42]. Două studii arată scăderea nivelurilor serice ale IL-6 și, iar un al treilea - o scădere a TNF- α . Deși mecanismul molecular nu este cunoscut, se poate datora inhibării factorului nuclear κB (NF κB). În celulele epiteliale ale colonului, SLZ, dar nu SP și 5-ASA, inhibă translocarea NF κB la nucleu. Deși nu s-a dovedit că această inhibare se presupune că se datorează unui bloc de degradare a I κB , o peptidă care sechestrează NF κB în citoplasmă. Acest fapt demonstrează că același mecanism apare în celulele care mediază procesul inflamator reumatoid [56,170].

Sulfasalazina inhibă proliferarea fibroblastelor și reduce sinteza citokinelor și a metaloproteinazelor. Mecanismul acestui efect nu este cunoscut, dar expresia NF κB este descrisă în fibroblastele reumatoide și inhibarea sa prin SLZ poate fi o explicație. [15,168]. Atât ASP cât și SP inhibă proliferarea celulelor endoteliale, un eveniment fundamental în formarea de noi vase de sânge. Acest lucru sugerează că un mecanism antiangiogenic poate fi modul în care SLZ atinge efectul său benefic nu numai în AR, dar și în celelalte artropatii inflamatorii [10].

Sulfasalazina este o combinație de sulfapiridină și acid 5-aminosalicilic legat printr-o legătură diazo. Cea mai mare parte a medicamentului ajunge în colonul intact, unde bacteriile intestinale reduc legătura azo și eliberează cele două componente. [37]. Distribuția SLZ variază foarte mult între indivizi, dar mai puțin de 30% este absorbit în intestinul subțire, majoritatea fiind reciclat în circulația enteropneumatice, dând o biodisponibilitate de 10%. SP este absorbit rapid, suferă acetilare și hidroxilare în ficat și apare împreună cu metaboliții săi în circulație 3-6 ore după o doză unică, înainte de a fi excretat în principal în urină. În contrast, concentrațiile de 5-ASA din ser sunt foarte scăzute, cele mai multe se manifestă în fecți și nu există dovezi ale unui răspuns sistemic antiinflamator. Atât SLZ cât, și SP sunt distribuite pe scară largă în organism și ajung la concentrații în lichidul sinovial comparabile cu cele din ser [52,55].

Rezistența multidrog (MDR) este o concepție considerată adesea în oncologie, care poate fi relevantă și pentru SLZ și alte DMARD, celulele MDR pot:

- modifica susceptibilitatea față de droguri și a redus mecanismul de reparație, sau
- scădea concentrațiile intracelulare de medicament datorită scăderii absorbției medicamentului sau a efluxului îmbunătățit.

Pompele de eflux de droguri aparțin superfamiliei transportoarelor cu casetă de legare dependente de ATP (ABC), care includ: proteinele asociate MDR (MRP1-6, ABCC1-6) și proteina de rezistență la cancer (BCRP, ABCG2). Pentru a determina dacă overexpresia acestor pompe de eflux de medicament contribuie la o eficacitate scăzută a SLZ după expansiunea expansivă a celulelor limfocitare CEM T umane expuse la Van De Heijden și ceilalți, limfocitele T de cancer imortalizate la creșterea concentrațiilor de SLZ peste 6 luni. [24,27].Expunerea provocată de rezistența la SLZ se manifestă ca un efect antiproliferativ diminuat. Celulele de rezistență (CEM/SLZ) au prezentat o inducție marcată a ABCG2/BCRP, în timp ce rezistența MRPI a fost obținută prin utilizarea unui blocant specific ABCG2, susținând rolul său în rezistența SLZ. Studiul a arătat, de asemenea, o creștere de trei ori a TNF- α realizată în CEM/SLZ și concentrații mai mari de SLZ au fost necesare pentru a inhiba TNF- α din celulele CEM SLZ [90,91].

Într-un alt studiu, expresia proteinei ABCG2 a fost puternică să scadă împreună cu nivelul de rezistență SLZ după retragerea SLZ din celulele CEM/SLZ. Totuși, recapitularea cu SLZ a condus la o reluare rapidă a rezistenței SLZ și a expresiei ABCG2 în celulele originale CEM/SLZ. Curios lucru, celulele CEM/SLZ au prezentat o sensibilitate scăzută la leflunomidă și metotrexat (MTX) și au fost mai sensibile la ciclosporin A, clorochină și dexametazonă [153].

Pentru mulți reumatologi, SLZ este medicamentul usual folosit în AR. Extinderea beneficiilor sale este bine definită și previzibilă. Studiile comparative cu MTX la AR timpuriu prezintă un răspuns similar. Este superioară hidroxiclorochinei, dar este echivalentă cu aurul, penicilamina și leflunomida. Ca și alte DMARD-uri, este eficientă atât în boala serum-pozitivă, cât și în cea negativă. Avantajele includ beneficiile echivalente în toate grupele de vârstă, faptul că boala coexistentă și tratamentele medicamentoase nu sunt afectate și că este relativ ieftină. [28,47]. Aceste caracteristici fac ca SLZ să fie acceptabil atât pentru pacient, cât și pentru medic. În plus, femeile care doresc să conceapă pot continua în siguranță cu SLZ, deși bărbații trebuie să fie conștienți de faptul că în unele cazuri pot să apară o scădere reversibilă a numărului de spermatozoizi. Alți specialiști pot prefera agenți alternativi și pot înlocui sau adăuga SLZ doar dacă medicamentul lor favorizat nu reușește. Problema la AR nu mai este aceea pe care

DMARD ar trebui să o utilizeze mai întâi, ci că trebuie să înceapă mai devreme, adesea în combinații, și că această utilizare este susținută și că boala inflamatorie este suprimată [69,91].

În perioada 1938 - 2015, 21 de studii randomizate au comparat SLZ cu placebo și / sau alte DMARD. Cele zece care au inclus placebo confirmă un beneficiu semnificativ pentru SLZ atât în parametrii clinici, cât și în cel al parametrilor de laborator al activității bolii. Meta-analiza acestor studii confirmă, de asemenea, beneficiul semnificativ al SLZ față de placebo. Studiile comparative cu aurotiomalatul de sodiu, penicilamina și leflunomida prezintă o eficacitate similară, în timp ce cele cu hidroxiclorochină sau auranofin favorizează SLZ. Beneficiu din SLZ ar trebui să fie așteptat după 6-10 săptămâni de la începerea tratamentului. [17,19]. Debutul beneficiului este mai rapid cu SLZ decât cu HCQ sau auranofin. În toate studiile, cu excepția unui singur studiu, doza de SLZ a fost de 2,0-3,0g. Un centru, care vizează 40 mg / kg, a demonstrat o doză mediană la sfârșitul studiului de 2,5 g (interval 1,5-4,0 g). Îmbunătățirea așteptată a VSH este de aproximativ 50%. La un an, două treimi dintre pacienți rămân în tratament. Numai cele mai recente rapoarte de studiu au rezultat ca răspuns ACR (ACR20 56% SLZ comparativ cu 55% leflunomidă și 29% placebo; ACR50 30% SLZ, 33% leflunomidă, 14% placebo) [52,86].

În perioada 1983 și 2015 au fost publicate 29 de studii combinate, paralele, cu două etape și trei etape, care includ SLZ. Un studiu precoce a arătat dovezi clare cu privire la avantajele asocierii, care nu a fost umbrită de efectele dozei mari de cortocosteroid pe cale orală, combinarea MTX, a dozei mici de SLZ și a HCQ utilizate de rețeaua RAIN s-a evidențiat ca o strategie alternativă. [25,38]. Mai recent, același grup a prezentat beneficii semnificative ale combinației și acest lucru a fost confirmat în studiile TICORA și MASCOT. Studiul RELIEF a arătat o tendință în favoarea combinației, care a atins doar semnificația răspunsului ACR 50 [74,89].

Rezultatele recente favorabile ale terapiei combinate SLZ și MTX sunt demne de remarcat, în pofida unei observații din partea lui Jansen și alții, că studiile lor privind inhibarea SLZ a carnerului redus de folat au implicații pentru terapiile combinate cu MTX. Autorii au sugerat că există o rațiune atât pentru utilizarea suplimentelor de folați, cât și pentru administrarea la distanță a acestor medicamente în timp. În studiul publicat care susține acest regim, adăugarea MTX într-o manieră orbită pare să confere un avantaj suplimentar. Rezultatele unui studiu multicentric european privind adăugarea etanetceptului la pacienții cu SLZ cu sinovită persistentă au fost de asemenea poziționate [73].

În prezent sunt dovezi definitive că SLZ reduce progresia leziunilor radiologice. Într-un studiu timpuriu necontrolat, au existat leziuni mai puțin radiologice la pacienții tratați cu SLZ

comparativ cu pacienții care au refuzat în mod persistent DMARD. Într-un studiu ulterior care a comparat SLZ cu HCQ, cei din SLZ au avut o leziune mai puțin radiologică. În cadrul unui studiu care a comparat SLZ cu placebo și cu leflunomidă (progresia eroziunilor: 5% în grupul SLZ, 3% în leflunomidă și 17% în placebo) a existat o progresie semnificativ mai scăzută a eroziunilor la grupul SLZ, dar și la grupul cu leflunomidă. Îmbunătățirea susținută a variabilelor clinice și de laborator ale activității bolii a fost demonstrată de peste 5-10 ani. După 5 ani de observații, 24-33% dintre pacienții cu RA opresc tratamentul cu SLZ din cauza efectelor secundare. Mai multe studii prospective consideră toxicitatea SLZ reversibilă. Nu au fost observate decese legate de droguri la șase serii de pacienți din Europa și America de Nord [51].

Predicția efectelor adverse ale SASP s-a dovedit a fi dificilă. Investigarea valorilor de stabilire a statutului de acetilator în trecut a fost dovedită în mare măsură nefolositoare. Un nipon a încercat să stabilească un impact negativ. Efectele SLZ la pacienții cu AR au fost asociate cu configurarea diplopiei la gena N-acetiltransferazei 2 (NAT2). [29,43]. Într-un studiu retrospectiv de 144 de pacienți, dintre care 16 au prezentat efecte adverse cu terapia cu SLZ, s-a constatat că acetilatorii înceți, care nu au avut nici un haplotip NAT2 4, au prezentat efecte adverse mai frecvent decât acetilatorii rapizi, care au avut cel puțin un haplotip NAT2 4 62,5% față de 8,1%, $P < 0,0001$ sau 7,73, CI 95% 3,54-16,86). În 255 de acetilatori lenți efectele adverse au fost atât de severe încât au fost spitalizați [63,85].

1.6. Experiența utilizării Tocilizumab în tratamentul artritei reumatoide

Sintagma "medicamente biologice" desemnează tratamentele create și produse în sistemele celulare. Astfel de medicamente sunt cunoscute și sub denumirea de terapii biologice sau modulatori ai citokinelor. Prin țintirea moleculelor implicate în răspunsul inflamator, precum factorul α de necroză tumorală (TNF- α), anumite terapii biologice ajută la reducerea sau suprimarea inflamației, având potențialul de a reduce alterările articulare ce se produc în cazurile de AR. [46]. Respectivul terapii sunt utilizate pentru tot mai numeroase afecțiuni, iar în unele țări sunt aprobate pentru tratamentul AR, al spondilitei anchilozante, artritei psoriazice, bolii Crohn și al colitei ulcerative. Cele mai multe dintre maladiile citate sunt autoimune, fiind caracterizate prin hiperreglarea unor citokine, cum sunt, de pildă, interleukinele. TNF- α și limfocitele B contribuie la inflamație, ce constituie aspectul fiziopatologic cheie al bolilor autoimune [58,69].

Ghidurile elaborate recent de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE – Institutul Național de Sănătate și Excelență Clinică), pe baza unor sinteze sistematice și a unor studii de cost-eficiență, recomandă introducerea terapiilor biologice în următoarele condiții: dacă, după două cicluri de corticoterapie în doză mică, urmate de două cicluri de șase luni de

monoterapie sau de tratament combinat (din care cel puțin unul dintre medicamente este metotrexatul), fie nu pot fi controlate simptomele, fie nu se obține stagnarea bolii, se introduc terapiile biologice. Aceleași prevederi, pe baza sintezelor sistematice, se regăsesc și în indicațiile formulate de comun acord de ACR și de EULAR. În cazul pacienților cu activitate serologică, clinică și radiologică scăzută, aceste foruri recomandă utilizarea terapiilor biologice numai în cazul bolnavilor la care tratamentul tradițional (monoterapie ori tratament combinat, cu metotrexat, leflunomidă, hidroxicloroquină și sulfasalazină) eșuează. La bolnavii cu markeri de prognostic agravanți (nivel crescut al activității bolii, dizabilitate progresivă și/sau modificări radiologice, noduli) se recomandă terapiile biologice numai celor care nu răspund la monoterapia tradițională. Dacă se dorește introducerea unor astfel de terapii, este bine să fie avute în vedere și aspectele economice [74,85].

Încă nu s-a decis dacă este permisă inițierea medicației biologice înainte de eșecul tratamentului tradițional. O meta analiză a arătat că o combinație agresivă de doi ori trei DMARD (cel mai adesea, două sau trei dintre următoarele: MT, SLZ, hidroxicloroquină sau leflunomidă) plus corticoterapie, prin comparație cu terapia tradițională cu un singur DMARD, reduce distrucția articulară evaluată radiologic. Două alte sinteze sistematice nu au demonstrat existența acestui beneficiu. Un trial randomizat, controlat, în curs de desfășurare, testează aceste ipoteze pe un lot de 600 de pacienți cu AR, prin compararea efectelor combinației metotrexat, hidroxiclorochină și sulfasalazină cu cea dintre metotrexat și etanercept [88,91].

Interleukina 6 (IL-6), definită inițial drept un factor de diferențiere al celulei B, este, de fapt, o citokină care contribuie la realizarea funcției pleiotropice în reacția imunologică în procesele legate de infecții, boli inflamatorii, hematopoieză și oncogeneză.

IL-6 este un membru al familiei extinse de citochine, care include substanța oncostatică M, factorul de inhibare al leucemiei, interleukina 11 (IL-11), cardiotrofina-1 și factorul neurotrofic ciliar.

IL-6 folosește un receptor, care cuprinde două lanțuri funcționale: interleukina 6Ra (IL-6Ra) cu lingandul cu greutate moleculară de 130kD și lanțul de transmitere a semnului – Gp30. IL-6 poate lega complexe IL-6Ra pe celulele țintă și, astfel, transmite semnale. În orice caz, expresia Gp30, în absența IL-6Ra, este foarte activă și îi conferă celulei de exprimare capacitatea de a realiza complexul imun circulant format din IL-6 și IL-6R. Această organizare structurală oferă câteva abordări posibile pentru direcționarea IL-6, incluzând și oportunitate de neutralizare a IL-6, prevenirea sintezei IL-6 prin blocarea legării IL-6 sau IL-6Ra la Gp30 sau blocarea propriu-zisă a Gp30, cu toate că ultima nu ar conferi selectivitatea necesară, grație utilizării Gp30 și a altor citochine [19,26].

IL-6 promovează diferențierea și activarea a numeroase celule, inclusiv celulelor B, celulelor T, osteoclastelor, celulelor stem hematopoietice și megacariocitelor. IL-6 induce eliberarea de către hepatocite a reactanților fazei acute, cum ar fi proteina C reactivă, fibrinogenul și amiloidul seric, și poate fi responsabil de leucocitoză și febră. IL-6 este implicată în suprareglarea expresiei moleculelor de adeziune endotelială, în maturizarea osteoclastelor și rezorbția osoasă. Multe dintre aceste activități sunt proporționale cu caracteristicile clinice și de laborator ale AR [28,173].

IL-6 este prezentă în țesuturile sinoviale în artrita reumatoidă și la pacienții cu artrită psoriazică în macrofage și în special în fibroblastele sinoviale, cele din urmă degajând foarte mari nivele de interleukină 6 *in vitro*. IL-6 este depistată în mod constant în plasmă, iar nivelele ei corelează cu alți indici clinici ai activității AR. Nivelele foarte mari de interleukina 6 au fost identificate și în plasma pacienților cu artrită juvenilă și la cei cu boala Still [48,89].

Activitatea interleukinei 6 a fost investigată intensiv *in vivo* în artritele inflamatorii și s-a observat că excesul de interleukina 6 la șoarecii transgenici duce la hiperglobulinemie și plasmacitoză, imitând sindromul clinic al bolii Castleman. Șoarecii cu deficit de genă a IL-6 blochează dezvoltarea artritei induse de collagen. Prin urmare, IL-6 prezintă un profil favorabil de bioactivitate, este exprimată în sinoviala inflamată și este depistată în modelele de boli ale rozătoarelor [52,57].

Eforturile curente de neutralizare a IL-6, în studiile clinice umane, s-au focusat asupra anticorpului monoclonal umanizat IgG care vizează IL-6Ra. Anticorpul monoclonal a fost eficient în studiile preclinice de cercetare a artritei induse de collagen (CIA) la maimuțele cynomolgus. Maimuțele care au primit o doză mare de anticorpi au arătat o reducere a parametrilor clinici, reactanților de fază acută și progresiei radiologice a bolii erozive. Aceste date au determinat o dovadă pentru continuarea studiilor în această direcție [79,82].

Un studiu randomizat, dublu-orb, de comparare a anti-IL-6 (tocilizumab) cu placebo, a investigat administrarea tocilizumab la 45 de pacienți cu artrită reumatoidă activă, care au fost urmăriți pentru 8 săptămâni după aceasta. Răspunsurile ACR20 au fost obținute la 2 săptămâni, semnificativ mai frecvent la pacienții care au administrat tocilizumab în doza de 5mg/kg decât în alte grupuri de doze sau placebo și s-au menținut până la 8 săptămâni (rezultatul primar al răspunsului ACR20 dobândit la 2 săptămâni la 55% din pacienți. Răspunsurile secundare ACR50 sau ACR70 nu au fost relatate în acest studiu. Reducerea mai semnificativă a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH); a proteinei C reactive și a numărului de articulații tumefiate nu au fost înregistrate în grupurile de tratament cu doze mari. Diareea a fost cea mai frecventă reacție adversă observată [67,73].

Un studiu al farmacocineticii care determina doza de tocilizumab și a durat 24 de săptămâni a dezvăluit eficacitatea și tolerabilitatea tocilizumab în artrita reumatoidă. În plus, după cum s-a așteptat, s-a observat o coborâre a nivelului reactanților de fază acută, a markerilor proangiogenici precum VEGF (vascular endothelial growing facto), care de asemenea au fost reduși.

Un studiu multicentric amplu, dublu-orb, controlat, de comparație între placebo și tocilizumab în AR, a fost efectuat la 164 de pacienți cu artrită activă. 78% dintre pacienți care au primit o doză înaltă de tocilizumab au obținut răspunsuri ACR20 în aproximativ 40% cazuri, și ACR50 la 3 luni. Au fost observate îmbunătățiri semnificative în DAS28 și în componentele indicilor urmăriți, incluzând reactanții fazei acute, numărului de articulații tumefiate și evaluarea globală de către medici și pacienți [47,68].

Reducerea semnificativă a titrurilor FR a fost observată la pacienții tratați cu doză mare de tocilizumab, fapt care sugerează că se poate manifesta un efect asupra patologiei mediate de celulele B. Reacțiile adverse au fost considerate comparabile în cadrul grupurilor de pacienți, chiar dacă modularea potențialului nivelelor de lipide și neutropenia enzimelor hepatice crescute este încă în curs de investigare. Un studiu multicentric cu 359 de pacienți a studiat tocilizumab-ul timp de 16 săptămâni cu sau fără terapie cu metotrexat. Reacțiile ACR20 au fost văzute la 61% și 64% din pacienți la monoterapia cu tocilizumab de 4 și 8 mg/kg și 63% și 74% din pacienții care au primit aceste doze de tocilizumab plus metotrexat. Evenimentele adverse au fost similare cu cele observate în studiile anterioare. [39,47]. Studiile cu privire la siguranță, definite pe termen lung încă mai sunt necesare de efectuat, dar studiile timpurii menționează că răspunsurile clinice semnificative pot fi obținute cu tocilizumab, proporțional cu nivelele crescute ale IL-6 circulante la acești pacienți. Datele încurajătoare de eficacitate indică faptul că IL-6 într-adevar reprezintă o țintă valabilă într-o gamă largă de artropatii inflamatorii. Nu este clar dacă IL-6 oferă o oportunitate terapeutică distinctă a blocadei TNF-a sau dacă într-adevar toxicitatea emisă va apărea în ceea ce privește rolul său de reglementare în biologia lipidelor, interacțiunile neuroimunologice și reglarea sistemului de celule imune efectoare [73,74].

1.7. Concluzii la capitolul 1

Deși există asemănări cu alte boli reumatismale (cu artrita psoriazică și cea reactivă), AR este o boală invalidizantă cu etiopatogenie și modalități de evoluție distincte. Evoluția AR diferă de la un moment la altul al bolii, ce complică semnificativ alegerea tacticii de tratament. Astfel, este nevoie de o abordare complexă a tuturor aspectelor clinico-evolutive ale bolii. Sunt necesare studii și cercetări suplimentare pentru identificarea mai amplă a instrumentelor de evaluare a

activității bolii, care ar detecta cele mai mici diferențe clinice, importante în alegerea celei mai efective scheme de tratament.

În concluzie, este necesar de evidențiat că unele probleme au rămas în timp nerezolvate cu privire la terapia combinată cu remediile DMARD și cele biologice la bolnavii cu AR. La acestea se referă:

1. selectarea corectă a pacienților pentru administrarea terapiei combinate și a celei biologice;
2. aprecierea adecvată a eficacității terapiei combinate și a celei biologice (rolul diferitor metode de evaluare a stabilității efectului);
3. precizarea rolului și indicațiilor Tocilizumab în componența programelor de tratament al AR.

Astfel, în lumina cunoștințelor existente, rămân neclare unele abordări clinice ale tratamentului combinat și biologic al AR, modalitățile de identificare a variantelor asociative în cazul unei evoluții nefavorabile a bolii. Nu sunt acumulate suficiente date în privința posibilității diferențierii tratamentului AR cu o caracterizare a impactului asupra statusului funcțional și categorizarea modificărilor clinice după chestionarele de cuantificare. Nu pot fi considerați stabiliți nici factorii care influențează eficiența terapiei, regimurile optime de tratament, frecvența și durata remisiunilor.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu

Pentru realizarea studiului și satisfacerea obiectivelor propuse am selectat un lot de 150 de pacienți, cu diagnosticul AR, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic EULAR (2010). Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican, secția artrologie, în perioada anilor 2013-2016.

Având drept scop compararea tratamentului DMARD ale AR, lotul de studiu a fost structurat din 3 grupuri de pacienți absolut comparabili între ei. Toți pacienții din lotul de studiu au fost supuși unei evaluări detaliate, efectuate conform unui program de examinare clinică complexă stabilit, pentru a determina gradul de avansare clinică și paraclinică a AR, cât și eficacitatea tratamentului administrat.

Diagnosticul de AR a fost definit în baza criteriilor de diagnostic elaborate de EULAR 2010 (cu desfășurarea lor) [1]:

Pentru a stabili diagnosticul de AR este necesar un scor de ≥ 6 din 10 ^c

A. Implicarea articulară ^d

<u>O articulație mare ^e</u>	<u>0 puncte</u>
<u>2-10 articulații mari</u>	<u>1 puncte</u>
<u>1-3 articulații mici (cu sau fără implicarea articulațiilor mari) ^f</u>	<u>2 puncte</u>
<u>4-10 articulații mici (cu sau fără implicarea articulațiilor mari)</u>	<u>3 puncte</u>
<u>□ 10 articulații (cel puțin 1 articulație mică) ^g</u>	<u>5 puncte</u>

B. Serologie (cel puțin 1 rezultat al testului este necesar) ^h

<u>FR negativ și anti-CCP negativ</u>	<u>0 puncte</u>
<u>FR slab-pozitiv sau anti-CCP slab-pozitiv</u>	<u>2 puncte</u>
<u>FR înalt-pozitiv sau anti-CCP înalt-pozitiv</u>	<u>3 puncte</u>

C. Reactanții de fază acută (cel puțin 1 rezultat al testului este necesar) ⁱ

<u>Valorile normale ale PCR și VSH</u>	<u>0 puncte</u>
<u>Valorile crescute ale PCR și VSH</u>	<u>1 puncte</u>

D. Durata simptomatologiei ^j

<u><6 săptămâni</u>	<u>0 puncte</u>
<u>≥ 6 săptămâni</u>	<u>1 puncte</u>

^a Aceste criterii sunt orientate spre clasificarea pacienților primar prezentați. În aditie, pacienții cu patologie erozivă tipică pentru artrita reumatoidă și un istoric compatibil de îndeplinire anterioară a criteriilor din 2010 ar trebui, de asemenea, diagnosticați cu AR. Și pacienții cu durata lungă a bolii, inclusiv cei la care boala este inactivă (cu sau

fără tratament) pe baza datelor retrospective disponibile, și care au îndeplinit anterior criteriile din 2010, ar trebui diagnosticați cu AR.

^b Diagnosticul diferențial variază între pacienții cu prezentări diferite, dar ar putea include așa patologii ca lupusul eritematos de sistem, artrita psoriazică și guta. Dacă maladiile, ce necesită a fi diferențiate, nu sunt clare, se recomandă consultația unui specialist de profil.

^c Deși pacienții cu un scor <6 din 10 nu pot fi diagnosticați cu AR, statutul lor poate fi apreciat din nou și criteriile ar putea fi cumulate pe parcursul timpului.

^d Implicarea articulară se referă la orice articulație tumefiată sau dureroasă la examinare, care ar putea fi confirmată prin date imagistice de sinovită. Articulațiile IFD, prima articulație carpometacarpiană și prima articulație MTP sunt excluse din apreciere. Categoriile de distribuție a articulațiilor sunt determinate în conformitate cu localizarea și numărul celor implicate, iar aprecierea are loc în cea mai înaltă categorie posibilă în baza manierei de implicare articulară.

^e “Articulațiile mari” sunt umărul, cotul, șoldul, genunchiul și glezna.

^f “Articulațiile mici” sunt MCP, IFP, MTP II-V, interfalangiene ale policelui, halucelui și radiocarpiană.

^g În această categorie, cel puțin una din articulațiile afectate trebuie să fie mică; celelalte pot include oricare din combinațiile de articulații mari și mici adiționale, alte articulații ce nu au fost enumerate în altă parte (ex. temporomandibulară, acromioclaviculară, sternoclaviculară etc.).

^h Negativ se referă la nivele ale UI mai joase decât limita superioară a normei corespunzătoare laboratorului și kitului utilizat; slab pozitiv se referă la valori crescute ale UI, dar ≤ 3 ori mai mari decât limita superioară a normei; înalt pozitiv se referă la valori >3 ori mai mari decât limita superioară a normei. Atunci când FR este disponibil sub forma unui rezultat calitativ, rezultatul pozitiv este interpretat ca FR slab pozitiv.

ⁱ Valori normale și anormale sunt determinate pe baza standardelor locale de laborator.

^j Durata simptomatologiei se referă la durata raportată de către pacient a semnelor și simptomelor (ex. durere, tumefiere) sinovitei articulațiilor implicate la momentul examinării, indiferent de tratamentul aplicat.

2.2. Criteriile de selecție a pacienților

Acest studiu a fost planificat pentru a include 150 de pacienți cu AR (50 de pacienți în fiecare grup de tratament). Criteriile de includere în studiu au fost după cum urmează:

1. Un diagnostic cert de AR în conformitate cu criteriile EULAR din 2010 [1];
2. Vârsta 18-65 ani;
3. Durata AR de cel puțin 6 luni;
4. Disponibilitatea de fază activă a AR în conformitate cu următoarele criterii:
 - (1) numărul de articulații tumefiate – cel puțin 6,
 - (2) numărul de articulații dureroase – cel puțin 8,
 - (3) durata redorii matinală – timp de cel puțin 45 de minute,
 - (4) VSH-ul nu era mai mic de 30 mm/oră.

AR activă este admisă prin prezența obligatorie a primului criteriu și oricăror două dintre celelalte trei;

5. Lipsa administrării în trecut a DMARD folosite în acest studiu recunoscut în mod adecvat prin utilizarea de MT, SLZ sau oricărui preparat biologic;
6. Lipsa contraindicațiilor pentru aplicarea DMARD din studiu;
7. Utilizarea oricărui medicament din grupul de AINS și/sau corticosteroizi într-o doză stabilă de cel puțin 4 săptămâni înainte de studiu, doza zilnică de prednisolon să nu depășească 10 mg, metilprednisolon – 8 mg;
8. Excluderea de injectare intra-articulară de corticosteroizi timp de 1 lună înainte de studiu;
9. Posibilitatea de vizite regulate ale pacientului la IMSP SCR secția artrologie și supraveghere medicală de tratament în ambulatoriu;
10. Semnarea de către pacient în scris a consimțământului informat pentru a participa la acest studiu.

Următoarele condiții au servit în calitate de criterii de excludere a pacienților din acest studiu:

1. Dovezi sau suspiciuni la procese inflamatorii active sau non-active (latente) de etiologie infecțioasă (bacteriene, virale, fungice sau parazitare);
2. Sindroamele Felty sau Sjogren secundar, vasculită reumatoidă, hipertermie cauzată de AR, o suspiciune la amiloidoză;
3. Osteoartroza secundară sau primară clinic semnificativă a articulațiilor mici, necroză aseptică de os;
4. Boli concomitente severe care necesită examinare sau tratament activ, inclusiv: tumoră malignă în antecedente sau în prezent, infecții (inclusiv cronice), afecțiuni cardiace severe, hipertensiune arterială necontrolată, boli pulmonare severe, inclusiv fibroză pulmonară severă;
5. Ulcere active ale tractului gastrointestinal;
6. Boli hepatice, o istorie de abuz de alcool;
7. Creșterea testelor funcției hepatice de laborator (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, bilirubina) sau a funcției renale (creatinina) comparativ cu limita superioară a intervalului valorilor normale recomandate;
8. Scăderea hemoglobinei mai puțin de 90 g/dl, de leucocite mai puțin de 3000, de trombocite mai puțin de 100.000.

Studiul a inclus 150 de femei în vârstă de la 27 până la 65 de ani (vârsta medie $55,5 \pm 9,8$ ani). Durata medie a bolii a fost de $4,0 \pm 0,09$ ani. Toți pacienții au fost seropozitivi pentru FR.

La începutul studiului, toate grupurile de pacienți au fost comparabile în toate caracteristicile clinice majore și demografice.

Manifestările extraarticulare AR au fost depistate la 53 de pacienți (35,33%). Subfebrilitatea a fost prezentă la 70,66% pacienți, la 36 de pacienți s-au determinat noduli reumatoizi, la 11 limfadenopatie periferică, la 2 pacienți - episclerită.

Boli asociate au fost depistate la 45 de pacienți, inclusiv: hipertensiune arterială – 10 pacienți, boli cardiace coronariene – 4 pacienți, urolitiază – 4 pacienți, colecistită cronică – 3 pacienți. Distribuția manifestărilor extraarticulare ale AR și ale bolilor asociate în cele trei grupuri de pacienți au fost comparabile.

Tabelul 2.1. Caracteristica generală demografică și statutară a lotului de studiu

Indicii	Pacienții incluși în studiu	MT	MT+SLZ	TOC
Sexul feminin	150	50	50	50
Vârsta pacienților, ani	55,5±9,8	56±1,5	55±1,5	54,5±1,5
Durata AR, ani	4,0±0,1	3,7±0,1	4,1±0,1	4,2±0,1
Evoluția AR până la 1 an; nr (%)	44 (29,33)	16 (32)	12 (24)	16 (32)
Manifestări extraarticulare în AR; nr (%)	53 (35,33)	17 (34)	16 (32)	20 (40)

Caracteristicile clinice generale ale subiecților din lotul de studiu au fost determinate conform criteriilor de clasificare a ARA, care au inclus:

- Particularitățile clinico-anatomice (accentul se pune pe caracteristicile sindromului articular și pe manifestările extraarticulare; examinarea detaliată a acestora va fi descrisă mai jos).
- Caracteristica imunologică care include detectarea FR în serul pacienților cu AR, divizarea lor ulterioară în seropozitivi și în seronegativi.
- Evoluția maladiei este clasificată în conformitate cu criteriile de evoluție a procesului reumatoid elaborate de ARA (1993):
 1. *Evoluție lent-progresivă*: deformare articulară moderată, 2-3 articulații noi afectate, stadiul radiologic I-II, clasa funcțională I, activitatea maladiei gradul 1-2 și lipsa atingerii sistemice
 2. *Evoluție rapid-progresantă*: deformare articulară gravă, afectarea a 3 și mai multe articulații în procesul reumatoid, stadiul radiologic are o avansare de două trepte

în decursul unui an, clasa funcțională II-III, activitatea procesului reumatoid 2-3, prezența afectărilor extraarticulare.

- Gradul de activitate inflamatorie a AR a fost determinat bazându-ne pe criteriile combinate semicantitative propuse de ARA (1966). Fiecare criteriu atestat de către medic (durata redorii matinale, astenie, durere, stare subiectivă, clasa funcțională, forța de prehensiune, răspândirea artropatiei, valorile VSH-ului și ale hemoglobinei) se notează cu un punct. Suma de puncte acumulate reprezintă scorul activității bolii: 0 puncte – inactivă, 10 – activitate minimă, 20 – activitate moderată, 30 – activitate severă.

Alterarea capacității funcționale a bolnavilor cu AR s-a stabilit conform unui clasament la fel elaborat de Steinbrocker O. (1949):

- CF I: Funcție articulară adecvată care nu afectează abilitățile profesionale;
- CF II: Funcție articulară normală, cu excepția durerii și a redorii matinale tranzitorii la nivelul unei sau al mai multor articulații;
- CF III: Mobilitate articulară compromisă care încadrează doar o mică parte dintre ocupațiile casnice și autoservirea;
- CF IV: Infirmitate importantă: bolnavul este imobilizat la pat sau în fotoliu, nu este în stare de a se ocupa de propria îngrijire sau o face cu mare dificultate.

Tabelul 2.2. Caracteristica generală a alterării funcției articulare la pacienții studiați

Indicii	Pacienții incluși în studiu	MT	MT+SLZ	TOC
CF I; nr (%)	6 (4)	2 (4)	2 (4)	2 (4)
CF II; nr (%)	56 (37,33)	19 (38)	19 (38)	18 (36)
CF III; nr (%)	75 (50)	25 (50)	25 (50)	25 (50)
CF IV; nr (%)	13 (8,66)	4 (8)	4 (8)	5 (10)

2.3. Programe și metode de examinare

Pentru a delimita particularitățile tabloului clinic și evolutiv la tratament al AR, în special a sindromului articular și a manifestărilor extraarticulare, pacienții din grupurile studiate au fost

supuși unui program amplu de examinare clinică și paraclinică conform unui design de studiu în prealabil stabilit (*Anexa 1*).

Evaluarea sindromului articular

Sindromul articular este principala parte componentă a tabloului clinic al AR, evaluarea căruia este de mare importanță pentru determinarea gradului de progresie a bolii, stadializarea radiologică și funcțională a pacientului, evaluarea calității vieții precum și pentru monitorizarea eficacității tratamentului aplicat. Pentru atestarea sindromului articular și a celui inflamator s-au aplicat indici articulari (DAS28-4 – *Anexa 2*, Indicele articular 28 – *Anexa 3*,) și s-a efectuat examinarea radiologică articulară.

Indicele articular 28

Indicele articular 28 a fost evaluat la toți 150 de pacienți din lotul de studiu, calculat separat pentru articulațiile dureroase și pentru cele tumefiate. Pentru calcularea indicelui dat se apreciază cu 1 punct articulațiile dureroase și/sau articulațiile tumefiate (cele utilizate și în scorul DAS28), scorul maximal este de 28 [1].

Examinarea radiologică articulară

Au fost examinate peliculele radiologice ale articulațiilor palmare și plantare la 150 de pacienți evaluați, pentru determinarea semnelor radiologice de afectare articulară (îngustarea spațiului articular, osteoporoză epifizară, prezența și numărul eroziunilor, anchiloze și deformări articulare) și pentru clasificarea ulterioară, conform stadiilor radiologice Steinbrocker. În prezența indicațiilor au fost efectuate radiografiile și ale altor arii articulare.

Clasificarea afectării structurale a articulațiilor depistate radiologic s-a efectuat conform criteriilor unanim acceptate, propuse de Steinbrocker O.(1949) [1]:

Stadiul I (precoce)

1. Nici un semn radiologic de distrugere;
2. Aspectul de osteoporoză poate fi prezent.

Stadiul II (moderat)

1. Osteoporoză cu sau fără leziuni ușoare cartilaginoase sau osoase;
2. Absența deformațiilor (limitarea mobilității poate fi prezentă);
3. Atrofie musculară de vecinătate;
4. Leziuni periarticulare, prezența posibilă a nodulilor sau a tenosinovitei.

Stadiul III (sever):

1. Distrucții cartilaginoase sau osoase;
2. Deformări axiale, fără anchiloză fibroasă sau osoasă;
3. Atrofie musculară extinsă;

4. Leziuni periarticulare, prezența posibilă a nodulilor sau a tenosinovitei.

Stadiul IV (terminal)

1. Anchiloză fibroasă sau osoasă;
2. Criteriile stadiului III.

Tabelul 2.3. Caracteristica generală a stadiului radiologic al alterării articulare la pacienții studiați

Indicii	Pacienții incluși în studiu	MT	MT+SLZ	TOC
St. Rg. I; nr (%)	2 (1,33)	1 (2)	1 (2)	-
St. Rg. II; nr (%)	64 (42,66)	21 (42)	21 (42)	22 (44)
St. Rg. III; nr (%)	73 (48,66)	23 (46)	24 (48)	26 (52)
St. Rg. IV; nr (%)	11 (7,33)	5 (10)	4 (8)	2 (4)

Evaluarea activității bolii

În scopul aprecierii gradului de activitate a procesului inflamator reumatoid au fost efectuate procedee de laborator specifice pentru evidențierea indicatorilor de fază acută:

Hemoleucograma – a fost necesară pentru testarea marcherilor activității procesului inflamator, precum și pentru a evidenția manifestările hematologice din cadrul AR.

PCR (mmol/l) – proteina C-reactivă a fost determinată prin metoda de aglutinare calitativă și semicantitativă de detectare a PCR în ser.

Fibrinogenul (g/l) – concentrația fibrinogenului, a fost determinată cantitatea de fibrină formată la coagularea plasmei de către surplusul de calciu.

Indicele DAS28 (Disease Activity Score) [1,2] este un indice combinat, care s-a utilizat pentru evaluarea activității bolii și pentru calcularea căruia au fost necesare mai multe componente: numărul articulațiilor tumefiate și dureroase, calculate conform indicelui articular-28, VSH (mm/oră), activitatea globală a bolii determinată după scara vizuală analogă (100mm) (Anexa 2).

Folosind aceste date, indicele DAS28 a fost determinat după următoarea formulă:

$$DAS28 = 0.56 * \sqrt{\text{tender28}} + 0.28 * \sqrt{\text{swollen28}} + 0.70 * \ln(ESR) + 0.014 * GH$$

DAS28 a furnizat o valoare numerică pe o scară de la 0 la 10, care indică activitatea prezentă a bolii. Astfel: $> 5,1$ corespunde unei activități înalte, iar $< 3,2$ corespunde unei activități scăzute a bolii. Remisiunea este atinsă la valori mai mici de 2,6.

Tabelul 2.4. Caracteristica generală a sindromului inflamator articular la pacienții studiați

Indicii	Pacienții incluși în studiu	MT	MT+SLZ	TOC
NAD (0-56); M (min-max)	22 (8-28)	21±2	22±1	22±2
NAT (0-54); M (min-max)	14 (6-28)	14±2	14±2	15±2
Durerea articulară SVA (0-100 mm); M (min-max)	52 (14-90)	50±5	51±8	51±7
VSH mm/h; M (min-max)	30 (30-62)	30±5	29±8	30±9
Indicele DAS-28; M (min-max)	4,8 (3,2-6,1)	4,6±1,7	4,8±1,9	4,8±1,8

Evaluarea imunologică

Detectarea FR în serul și în lichidul sinovial al pacienților s-a realizat prin metoda latex-test autorizată de Refa-Dac, care este bazat pe capacitatea FR de a nu aglutina particule de latex sensibilizate de IG umană nativă (Dac-SpectroMed SRL, Moldova, PT MD 13-15796482-028-98, 2003). Calibrarea FR în puncte: pentru un scor de 0 sunt primite titrele FR $<1 / 20$, pentru 1 punct – titru de $1/40$, de 2 puncte – titru de $1/80$, pentru 3 puncte – titru de $1/160$, etc.

Tabelul 2.5. Caracteristica generală a sindromului autoimun la pacienții studiați

Indicii	Pacienții incluși în studiu	MT	MT+SLZ	TOC
Prezența FR în ser; nr (%)	150 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)
Prezența anticorpilor anti-CCP în ser >10 U/mL; nr (%)	150 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)

Anticorpii anti CCP au o specificitate crescută (90-99%) pentru artrita reumatoidă comparativ cu FR. Acești anticorpi aparțin familiei de anticorpi anti-filagrina, împreună cu anticorpii antikeratină și anti-factor perinuclear. În plus, anticorpii anti-CCP au fost incluși în noile criterii de diagnostic precoce al AR și s-au dovedit a fi puternic asociați cu artrită erozivă. Numeroasele studii au arătat că există o corelație strânsă între HLA-DR4 și pozitivitatea anti-CCP, antigenele citrinate sunt prezente în sinoviala inflamată și că anticorpii anti-CCP sunt produși local la nivelul sinovialei, iar plasmocitele ce secretă acești anticorpi au fost izolate de la pacienți cu artrita reumatoidă. Pentru determinarea anticorpilor anti-CCP s-a utilizat metoda imunoenzimatică cu detecție prin fluorescență (FEIA). În calitate de valori de referință: <7 U/mL: negativ; 7-10 U/mL: echivoc; >10 U/mL: pozitiv

Evaluarea calității vieții prin chestionarul HAQ

Pentru evaluarea calității vieții s-a utilizat chestionarul HAQ (Health Assessment Questionnaire) (Anexa 5), validat pentru pacienții cu AR [1], completat individual de fiecare din cei 150 de pacienți cu AR din studiu. Chestionarul are 8 diviziuni, cuprinzând sferele principale de deservire personală, fiecare diviziune conține 2-3 întrebări. Scara de gradații este de la 0 (efectuează fără dificultăți) la 3 (nu poate efectua). La calcularea scorului final s-a luat în considerație doar cel mai mare grad de disabilitate pentru fiecare diviziune și s-a determinat media. Astfel, un scor de 0 prezintă o calitate satisfăcătoare a vieții și 3 – o calitate nesatisfăcătoare a vieții (Anexa 5).

Evaluarea manifestărilor extraarticulare

Evaluarea sistemului cardiovascular: ECG s-a efectuat folosind înregistrări în 12 derivații și ecocardiografia (secția de Diagnostic funcțional a IMSP SCR).

Evaluarea sistemului respirator: examinarea bacteriologică a sputei; microradiografia toracelui; spiografie efectuată în Secția de Diagnostic Funcțional al SCR. testul intradermal Matoux pentru pacienții din lotul cu terapie biologică.

Evaluarea sistemului digestiv. Cu scopul de a evidenția afectările tractului gastrointestinal sau ale ficatului, s-au efectuat: *bilirubina totală, ASAT și ALAT* (metoda IFCC modificată fără fosfat de piridoxal, cu ajutorul reactivului de diagnostic in vitro „ELITech”); *FEGDS* s-a efectuat la prezența indicațiilor la unii pacienți; *USG- abdominală*.

Evaluarea sistemului renal. Cu acest scop au fost făcute următoarele investigații: *sumarul urinei; urocultura; USG-renală; probele funcționale renale* care au vizat: creatinina serică, mmol/l, ureea serică, mmol/l, creatinina în urină, g/24h, ureea în urină, g/24h, clirensul creatininei, ml/min (metoda enzimatică-UV cu ajutorul reactivului de diagnostic in vitro „ELITech”)

2.4 Analiza tratamentului studiat

În acest studiu a fost realizată cercetarea comparativă a trei tratamente: monoterapie cu MT în comparație cu tratamentul combinat MT cu SLZ și *versus* tratament biologic cu Tocilizumab (TOC). Pacienții au fost divizați în 3 grupuri prin randomizare.

Randomizarea pacienților a fost efectuată folosind carduri, care au indicat numărul unuia dintre cele trei tipuri studiate de tratament (MT+SLZ; MT sau TOC). Cardurile au dispersate și plasate în plicuri opace, plicurile fiind descrise de numerele de serie (1-150). Această procedură a fost efectuată înainte de cercetare. După verificarea criteriilor de includere, pacientul a fost inclus în tratamentul indicat pe card.

Doza de MT în grupurile de tratament a fost de 12,5-15 mg pe săptămână. Pacienților în timpul primei săptămâni de studiu, randomizați la utilizarea terapiei combinate li s-a administrat numai MT. În absența unor reacții adverse care pot fi atribuite la MT, a treia săptămână a aderat SLZ. Doza inițială în primele 7 zile a SLZ a fost de 500 mg pe zi, apoi, în absența unor reacții adverse care pot fi atribuite la SLZ, doza a fost crescută la fiecare 7 zile cu 500 mg până la doza totală de 2,0 gr în zi.

La pacienții cu tratament prin TOC, după diluare trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră. Preparatul a fost diluat până la un volum final de 100 ml, cu o soluție sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 0,9%, respectând tehnica aseptică. Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extragea în condiții aseptice un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de Tocilizumab necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tocilizumab s-a calculat conform recomandărilor și constituia 0,4ml (4mg)/kg, fiind extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta avea un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția punga, se întorcea ușor, pentru a se evita formarea spumei.

În conformitate cu termenii și condițiile acestui studiu, MT și SLZ temporar au fost eliminate (cu până la 2 săptămâni) în cazul în care avea loc: (1) creșterea mai mult de 2 ori,

comparativ cu limita superioară a valorilor normale ale activității transaminazelor în ser, (2) reducerea mai puțin decât la 3000 a numărului leucocitelor, sau (3) reducerea la mai puțin de 100.000 a numărului de trombocite. În caz de efecte adverse la MT (tractul gastrointestinal, hepatopatie, hematopatie), obligatoriu s-au crescut dozele de acid folic cu o doză zilnică de 1-2 mg pentru utilizarea de zi cu zi (cu excepția zilei de MT), decizia de reluare a MT a fost luată după o anchetă suplimentară, care a inclus monitorizarea parametrilor de laborator. În cazul în care se reactualiza primirea de MT doza aplicată era mai mică decât anterior cu 2,5 mg (dar nu mai puțin de 7,5 mg pe săptămână). În cazul unei întreruperi în administrare a MT, care a durat mai mult de 2 săptămâni, pacientul a fost exclus din studiu. Același principiu este folosit și în aplicarea de SLZ.

Pentru TOC s-au utilizat recomandările protocolului general – ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator.

Tabelul 2.6. Pentru valori anormale ale enzimelor hepatice:

Valori de laborator	Acțiune
> 1 până la 3 x față de LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval se reduce doza de TOC la 4 mg/kg sau se întrerupe administrarea TOC până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST). Se reîncepe tratamentul cu 4 mg/kg sau 8 mg/kg, după cum este adecvat clinic
> 3 până la 5 x față de LSN	Se întrerupe administrarea de TOC până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x față de LSN. Pentru creșteri persistente > 3 x LSN, tratamentul cu TOC se oprește
> 5 x față de LSN	Tratamentul cu TOC se oprește

nota: limita superioară a valorilor normale - LSN

Pentru valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN). La pacienții care nu au fost tratați anterior cu TOC nu este recomandată administrarea acesteia la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile (NAN) sub $2 \times 10^9 /l$.

Tabelul 2.7 Pentru valori scăzute ale NAN

Valori de laborator (celule x 10 ⁹ / l)	Acțiune
NAN > 1	Menținerea dozei
NAN între 0,5 și 1	Se întrerupe administrarea de TOC Când valorile NAN cresc > 1 x 10 ⁹ / l, se reîncepe tratamentul cu TOC la doze de 4 mg/kg și se crește la 8 mg/kg, dacă este adecvat clinic
NAN < 0,5	Tratamentul cu TOC se oprește

Tabelul 2.8. Pentru valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule x 10 ³ / μl)	Acțiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de TOC Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 ³ / μl, se reîncepe tratamentul cu TOC la doze de 4 mg/kg și se crește la 8 mg/kg, dacă este adecvat clinic
< 50	Tratamentul cu TOC se oprește

Toți pacienții din cadrul AR înainte de acest studiu au fost caracterizați conform administrării AINS și GCS. Inițial, toți cei 150 de pacienți tratați cu AINS (diclofenac 75-150 mg/zi 10-14 zile), 33 de pacienți – AINS și prednisolon (5-10 mg/zi) (sau metilprednisolon – 4-8 mg/zi), dacă doza acestor medicamente nu s-a schimbat în tratament cu patru săptămâni înainte de începutul studiului. Doza zilnică de prednisolon nu a depășit 10 mg (9 pacienți a fost de 10 mg, iar restul - 5-7,5 mg). Prednisolon (sau metilprednisolon) au primit 17 pacienții tratați cu DMARD combinată și 16 pacienții tratați cu MT+SLZ sau MT în monoterapie.

Reducerea dozei de AINS și prednisolon a început atunci când pacientul prezenta ameliorare cu cel puțin 20% conform criteriilor ACR. Injecțiile intraarticulare de GCS s-au utilizat nu mai mult de trei ori pe an, eficiența căror a fost studiată nu mai devreme de o lună de la introducerea de GCS intraarticular.

Tabelul 2.9. Caracteristica ponderii tratamentului simptomatic prin GCS la pacienții studiați

Indicii	Pacienții incluși în studiu	MT	MT+SLZ	TOC
Administrarea prednisolonului; nr (%)	57 (38)	19	19	19
Doza diurnă de prednisolon (mg); M (min-max)	5,0 (5,0-10,0)	7,5	10	5

În studiul de față eficacitatea și siguranța au fost apreciate la fiecare pacient în interval: înaintea tratamentului administrat și după 3, 6, 9, 12 luni, astfel, fiecare pacient a fost evaluat de 5 ori pe parcursul unui an de studiu, cu evidență în continuare până la 24 luni.

2.5. Criteriile de evaluare a eficacității tratamentului

Principalul criteriu de eficiență (criteriul final principal de eficacitate) în acest studiu se considera obținerea unei îmbunătățiri semnificative la pacienții cu AR comparativ cu valorile inițiale (un efect de > 50%, conform criteriilor ACR, ACR>50), cu stabilitatea sa pentru a noua lună de tratament și în timpul tuturor sondajelor ulterioare efectuate cu intervale de 3 luni până la sfârșitul studiului (12 luni) și în absența reacțiilor adverse care ar solicita retragerea din studiu.

Ameliorarea ACR>50 a fost stabilită în cazul de reducere (în comparație cu valorile inițiale) a numărului de articulații tumefiate și dureroase de cel puțin 2 ori, precum și ameliorarea cu cel puțin 50% din oricare trei din următoarele 5 parametri: durerea articulară, evaluarea generală a sănătății pacientului, evaluarea globală de către medic a activității a bolii, HAQ și VSH.

Utilizarea criteriilor de ameliorare ACR50 (preferențial decât 20% ameliorare, care este adesea utilizată în studiile DMARD în AR) a fost dictată datorită faptului că un astfel de nivel este mult mai aproape de efectul DMARD care modifica evoluția AR. În plus față de îmbunătățirea de 50% după criteriile ACR, pentru evaluarea studiului individual s-a determinat eficacitatea utilizării acestui tratament în două alte opțiuni: stabilitatea acestei ameliorări de la 9 luni până la 24 (de exemplu, din momentul de doză cu efect maxim) și de bună toleranță pe termen lung. Aceste două condiții suplimentare par să ne convingă, pentru a evalua pe deplin terapia de bază a AR în practica clinică cu criterii similare de evaluare a terapiei utilizate în unele cercetări anterioare la pacienții cu AR. Stabilitatea efectului de ACR>50 a fost evaluată în timpul sondajelor efectuate cu intervale de 3 luni.

Analiza criteriului principal de eficacitate a fost efectuată în toate trei grupuri de pacienți: în populație selectate pe bază de tratament.

Aprecierea criteriilor obiective ale eficacității au fost:

1. Ameliorare cu 20% și 70%, în conformitate cu criteriile de ACR (*Anexa 6*), care pe lângă 50% sunt recalculate pentru 20% și 70% și includ:
 - a. numărul articulațiilor dureroase – ameliorare 20%, 70%;
 - b. numărul articulațiilor tumefiate – ameliorare 20%, 70%;
 - c. VSH- ameliorare 20%, 70%;
 - d. aprecierea globală a activității bolii de către pacient conform scalei vizuale analogice (SVA) – ameliorare 20%, 70%;
 - e. aprecierea globală al activității bolii de către pacient conform SVA – ameliorare 20%, 70%;
 - f. durata redorii matinale – ameliorare 20%, 70%;
 - g. aprecierea durerii conform SVA – ameliorare 20%, 70%;
 - h. gradul insuficienței funcționale – ameliorare 20%, 70%.
2. Remisiune. Prezența de remisiune a fost stabilită în cazul în care indicele DAS28 a fost $<1,6$, cu utilizarea abordării riguroase a remisiunii conform criteriilor ACR, care includ: 5 sau $>$ dintre următoarele criterii care necesită să fie îndeplinite cel puțin 2 luni consecutiv: redoare matinală <15 minute; fără astenie, fără dureri articulare, fără sensibilitate sau durere la mobilizare, fără tumefacție de părți moi sau la nivelul tecilor tendinoase, VSH-ul normal:
3. Dinamica indicelui DAS28 în cadrul studiului după criteriile EULAR (2010): bun - ameliorare $>1,2$ față de nivelul bazal, moderat – ameliorare $>0,6 - \leq 1,2$ față de nivelul bazal, nesatisfăcător – ameliorare $\leq 0,6$ față de nivelul bazal.
4. Dinamica indicelui funcțional (HAQ) pe parcursul întregului studiu.
5. Evaluarea progresiei semnelor radiologice de distrugere articulară realizate de către Sharp / van der Heijde (metoda modificat Sharp). Radiografiile mâinilor și plantelor s-a efectuat la momentul includerii în studiu și după 24 de luni de studiu. Evaluarea a fost realizată de către medicul care nu cunoștea numele pacientului examinat, radiografiile au fost examinate în perechi (înainte și după tratament), în ordine cronologică. Până la această procedură, la toate radiografiile mâinilor și plantelor a fost atribuit un număr de ordine și etichetă de "a trata" sau "după tratament" și apoi sigilate numele pacienților.
6. Eroziunile oaselor mâinii au fost evaluate pe o scară de 5 puncte: 0 - nu, 1 - o eroziune separată sau implicarea în procesul de cel puțin 21% din suprafețele articulare, 2 - două

eroziuni solitare sau implicarea de 21 – 40% din suprafața articulară, 3 - trei eroziuni sau implicarea de 41 – 60% din suprafața articulară, 4 – patru eroziuni sau erodarea a 61 – 80% din suprafața comună, 5 - distrugerea severă, cu implicarea de mai mult de 80% din suprafața articulară.

7. Îngustarea fisurii articulare a fost evaluată pe o scară (0-4): cavitatea articulară normală – 0, 1 – asimetrice (la nivel local pe o parte din articulație) sau îngustarea discutabilă, 2 – reducerea diferenței de pe suprafață, dar mai puțin de 50% din normalul lățimeii, 3 – îngustarea pe întreaga suprafață de mai mult de 50% din lățimea normală sau subluxatie, 4 – anchiloză osoasă (fără spațiu articular), sau de perturbare.
8. Eroziunile au fost estimate la 16 zone de la fiecare mână: IFD; IFP, MCF, oasele metacarpiene proximale, părțile distale ale oaselor radiale și ulnare, oasele trapezoid, scafoid și semilunar. Scorul maxim de eroziuni la ambele mâini era de 160 de puncte. Îngustarea fantei articulare au fost evaluate în 15 articulații la fiecare mână: IFP, MCF, carpian-metacarpiene, articulația scafoidului, articulațiile capitat-semilunar-scafoid și navicular. Numărul maximal de puncte prin îngustarea spațiului articular de la ambele mâini era de 120.

Astfel, design-ul studiului a inclus cercetarea inițială a statutului clinic, paraclinic și funcțional a pacienților cu ulterioara administrare a tratamentului după efectuarea randomizării ”oarbe” și monitorizarea minuțioasă a eficacității și toleranței tratamentului.

2.6. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute

Având în vedere prezența în examenul statistic a grupurilor cu mai multe tipuri ale variabilelor (nominale și scalare), au fost aplicate trei variante de prelucrare statistică:

1. dacă ambele variabile corespundeau tipului nominal, atunci s-a calculat tabelul frecvenței distribuțiilor comune, care a fost controlat cu ajutorul criteriului χ^2 ;
2. dacă una din variabile corespundea tipului nominal, iar alta tipului scalar, atunci după datele variabilei de tip nominal grupul a fost separat în subgrupe cu cercetarea inițială a valorilor tip scalar după metoda Student și a analizei dispersiei;
3. dacă ambele variabile corespundeau tipului scalar, deci inițial sunt determinate valorile medii, atunci în calitate de analiză statistică s-a efectuat cercetarea cum modificarea unei valori medii influențează modificarea altei valori.

Așa cum s-a menționat mai sus, analiza finală principală a eficacității a fost efectuată în toate trei grupuri de pacienți: în populația selectată pe bază de corespundere și în rândul populației, selectată pe bază de tratament. Analiza indicilor de performanță a fost efectuată doar într-o populație la pacienții selectați pe bază de corespundere. Analiza siguranței, eficacității și

toleranței a fost efectuată la toți pacienții care au primit cel puțin o doză de medicament de studiu [37,76].

Pentru analiza statistică s-au folosit metode neparametrice. Semnificația dinamicii a fost analizată în fiecare grup de tratament folosind testul Wilcoxon. Pentru a evalua semnificația de diferențe a caracteristicilor frecvenței noi am utilizat criteriul χ^2 cu corectarea calculării după Yates și, în cazuri de eșantion mic (<5), testul Fisher. Pentru evaluarea semnificației diferențelor la indicatorii cantitativi în grupuri de tratament individual s-a folosit U-testul Mann-Whitney [42,71].

Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională și discriminantă [78].

Analiza Box-Plot permite reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime – minime, mediei aritmetice și a deviației standard pentru fiecare variabilă [85,89].

Analiza regresională se bazează pe analiza corelațională, dar, spre deosebire de aceasta, indică nu doar gradul de dependență și orientarea între factori, ci și ecuația matematică a acestor relații, ceea ce are o importanță predictivă pentru medicul-clinician [37,59].

Analiza clasteriană, una dintre analizele de bază pentru clasificarea obiectelor, pune în evidență gradul de similitudine/deosebire între variabile (persoane, parametri ș.a.). Analiza prezintă o procedură statistică multidimensională care implică colectarea datelor și repartiția acestora în grupuri relativ uniforme în baza distanțelor euclidiene, prin metoda Ward. Analiza clasteriană s-a efectuat în baza construirii dendrogramelor, care determină gradul de apropiere al valorilor după principiul dependenței și influenței unuia asupra altuia [62,69].

Analiza scanării multiple s-a efectuat în baza matriței distanțelor euclidiene și prezintă repartiția obiectelor în spațiul n-metric tridimensional [45,69].

Analiza factorială corelațională ANOVA stabilește gradul de interacțiune dintre factori și ponderea procentuală a diferiților factori (independenți) în sursa de variație a altui factor (dependent) [29,59]. Acest test are avantajul că poate compara în același timp valorile mai multor loturi în vreme ce testul Student nu poate face acest lucru. Măsurătorile se fac deci pe mai multe loturi pe care dorim să le comparăm din punctul de vedere al valorilor și interdependenței lor, ipotezele pentru acest test fiind:

- H_0 : Valorile populațiilor din care provin loturile sunt egale.
- H_1 : Cel puțin una din valorile populațiilor din care provin loturile diferă față de celelalte.

Datele au fost prelucrate statistic în pachetul de soft STATISTICA 7.0.

2.7. Concluzii la capitolul 2

1. În studiul nostru pacienții au fost selectați după criterii de includere și excludere bine definite. În mod aleator, pacienții au fost randomizați către trei regimuri farmacoterapice diferite, evaluându-se efectele antiinflamatoare și modificatoare de boală.
2. Pacienții au fost examinați conform unui protocol bine stabilit, care a inclus metode și procedee clinice și paraclinice (de laborator, imagistice și funcționale), incluse în ultimele ghiduri de management ale AR (elaborate de Colegiul American al Reumatologilor, Liga Europeană de Combatere a Reumatismului, Protocolul Clinic Național Artrita Reumatoidă la adult).
3. Datele acumulate au fost analizate statistic, astfel permițând înlăturarea unor posibile erori la prelucrarea matematică a acestora, la formularea unor concluzii veridice și elaborarea recomandărilor practice.

3. APRECIEREA DINAMICII EFICACITĂȚII MONOTERAPIEI CU METOTREXAT ȘI ÎN COMBINAȚIE CU SULFASALAZINĂ, COMPARATIV CU TOCILIZUMAB

3.1. Evoluția rulării studiului prin principiile corespunderii tratamentului

În studiu au fost incluși 150 de pacienți cu artrită reumatoidă. În rezultatul randomizării, 50 de pacienți au administrat monoterapia cu MT, 50 de pacienți tratament combinat MT+SLZ și alții 50 de pacienți monoterapie cu TOC, pacienții fiind comparabili după toți indicii clinici și demografici.

În stadiile incipiente ale studiului (mai puțin de 3 luni), până la prima investigație de control, din studiu au fost excluși 6 pacienți. Trei din acești pacienți, au ieșit din studiu în rezultatul apariției reacțiilor adverse, care au apărut pe parcursul primei luni, alții 3 au fost excluși din studiu, ca rezultat al încălcării protocolului studiului până la prima investigație de control. Datorită apariției precoce a reacțiilor adverse din studiu a fost exclusă o pacientă, cărei i se administra tratamentul cu SLZ (erupții alergice pe fundalul administrării SLZ) și 2 pacienți care administrau monoterapie cu MT (pneumonie – 1 pacientă; bronșită acută – 1 pacientă). Ca și consecință a încălcării protocolului (întreruperea administrării preparatelor studiate mai mult de 2 săptămâni) în stadiile precoce de investigații, au fost excluse 2 paciente, care administrau terapie combinată MT+SLZ și un pacient care administra MT în monoterapie. Grupurile au fost ulterior suplenite pentru un număr constat de pacienți.

3.2. Aprecierea eficacității monoterapiei cu Metotrexat

Analiza eficacității în contingentul de pacienți selectați după coresponderea tratamentului. Spre sfârșitul studiului efectul clinic veridic (ACR50) a fost marcat la 21 din 50 (42%) pacienți care au administrat monoterapie cu MT. Printre pacienții la care s-a atins efectul clinic veridic (ACR50) stabilitatea acestui efect pe parcursul ultimelor 12 luni de studiu (în lipsa fenomenelor nedorite, ce au necesitat corecția tratamentului) s-a urmărit la 21 din 36 (la 58,33%) pacienți. La acești 21 de pacienți 50% ameliorare conform criteriilor ACR s-a notat în timpul fiecărei vizite. Astfel, criteriul de bază al eficacității în acest studiu a fost atins la 21 din 50 (42%) de pacienți, însă, doar la 6 paciente el a fost stabil (28,57%) cu tratament prin monoterapie cu MT.

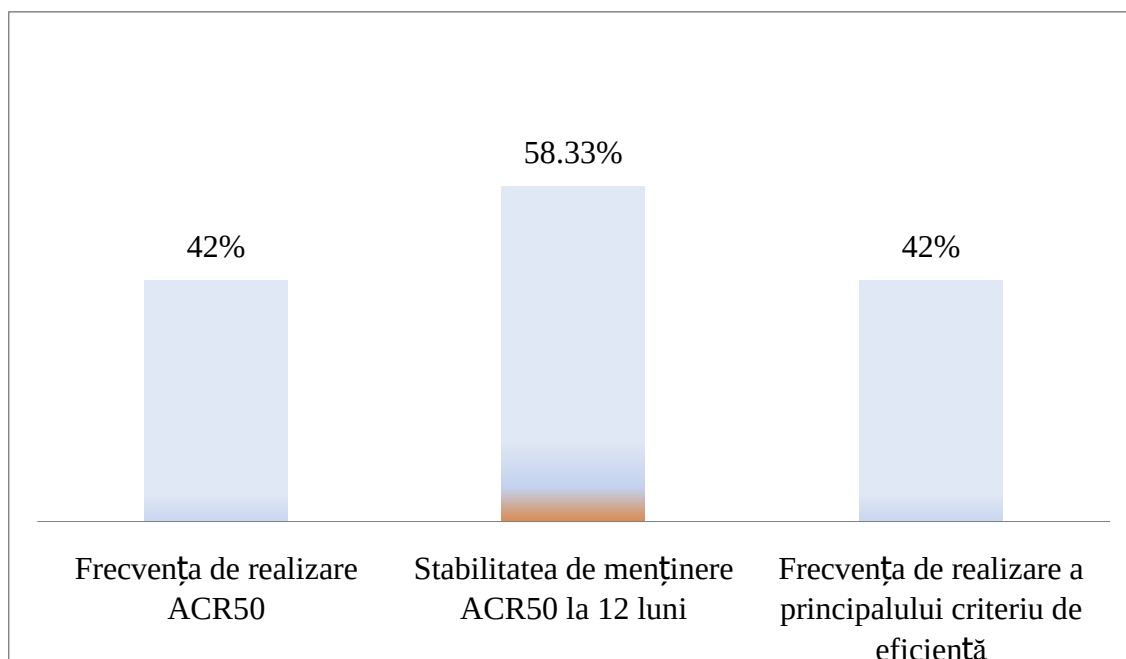


Fig. 3.1. Aprecierea eficacității monoterapiei cu metotrexat (%)

În grupul cu administrarea de monoterapie 20% de ameliorare după criteriile ACR au fost atinse la 6 (12%) pacienți, ACR70 de ameliorare – la 4 (8%) pacienți, lipsa ameliorării a fost notată la 4 (8%) pacienți. Criteriilor de remisiune clinică, conform criteriilor ARA corespundeau 4 (8%) pacienți care au administrat monoterapie cu MT.

Dinamica indicilor clinici și de laborator. În decurs de 12 de luni de studiu în grupul cu administrare de MT s-a depistat dinamica pozitivă a redoarei matinale, gravitatea sindromului algic, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate și a indicilor de laborator ai inflamației (Tabelul 3.1.).

NAD mediu a scăzut de la 23,0 (8,0-28,0) la 12,0 (0-28) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). Până la sfârșitul studiului la 7 pacienți NAD nu depășea 5, la doi a fost egal cu 1 (inițial la acești pacienți NAD a fost, respectiv, 10 și 14). Spre sfârșitul studiului la un pacient nu au fost depistate articulații dureroase (inițial, la acest pacient au fost observate 26 articulații dureroase).

Numărul mediu de articulații tumefiate a scăzut de la 13,0 (6,0-25,0) la 4,0 (0-28,0) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 13 pacienți tratați cu MT în monoterapie, NAT la sfârșitul studiului nu a depășit 4, la cinci dintre ei a scăzut la 1 (inițial, la acești pacienți NAT a fost cuprins între 6 și 18), la trei pacienți, la sfârșitul studiului n-au fost observate articulații tumefiate (inițial, la acești pacienți NAT a fost 8, 15 și 19).

Tabelul 3.1. Dinamica indicilor de eficacitate a tratamentului în timpul monoterapiei cu metotrexat

Indicatori	Inițial M (min-max)	Peste 12 luni M (min-max)	criteriul Wilcoxon
NAD	23,0 (8,0-28,0)	12,0 (0,0-18,0)	□ 0,001
NAT	13,0 (6,0-25,0)	4,0 (0,0-20,0)	□ 0,001
Durerea articulară SVA, mm	51,0 (30,0-90,0)	20,0 (0,0-91,0)	□ 0,001
VSH, mm/h	30,0 (30,0-62,0)	18,0 (7,0-50,0)	□ 0,001
PCR, mg/ml	48,0 (10,0-96,0)	12,0 (5,0-24,0)	□ 0,001
DAS28	4,5 (3,2-6,0)	3,3 (1,0-6,6)	□ 0,001
HAQ (puncte)	2,0 (0,4-3,0)	0,75 (0,0-3,0)	□ 0,001

La pacienții din grupul cu monoterapie MT a scăzut semnificativ durerea articulară. Dacă la începutul studiului SVA (*Anexa 4*) medie a fost egal cu 51,0 (30,0-90,0) mm, la sfârșitul studiului a fost de 20,0 (0,0-91,0) mm ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon).

La 6 pacienți din acest grup durerea nu depășea 10 mm. Indicii înalți de exprimare a durerii au fost la pacienții care au fost excluși prematur din studiu.

În timpul studiului, la pacienții, care au primit monoterapie cu MT au scăzut în mod semnificativ valorile medii de VSH - de la 30,0 (30,0-62,0) la 18,0 (7,0-50,0) mm/oră și a PCR 48,0 (0,0-96,0) la 12,0 (0,0-24,0) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 17 (63,0%) pacienți VSH a revenit la normal până la sfârșitul studiului.

La pacienții din grupul monoterapiei cu MT în timpul studiului nivelul de FR nu s-a schimbat: inițial, FR mediu a fost de 3,0 (0,0-5,0) puncte, după 12 luni – 3,0 (0,0-5,0) puncte ($p = 0,267$, criteriul Wilcoxon).

Dinamica activității bolii (indicele DAS28). La pacienții care au administrat monoterapie cu MT, pe parcursul studiului activitatea AR evident a scăzut: mediana indicelui DAS28 s-a micșorat de la 4,5 (3,2-6,0) până la 3,3 (1,0-6,6) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La includerea în studiu, la majoritatea pacienților (la 27) din acest grup a fost o activitate înaltă a AR ($\text{DAS28} > 3,7$). Excepție au făcut doar 2 pacienți, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladiei ($\text{DAS28} > 2,4$ - $< 3,7$). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă a rămas doar la 5 (10%) pacienți din acest grup (la 3 - în legătură cu ineficacitatea, la 2 – din cauza reacțiilor adverse). Activitate moderată a rămas la 20 (40%) pacienți. Spre sfârșitul studiului, activitate mică

(DAS28>1,6-<2,4) s-a evidențiat la 21 (42%) pacienți din grupul cu administrarea monoterapiei cu MT. Remisiune clinică a AR (DAS28<1,6) s-a dezvoltat la 4 (8%) pacienți.

Efectul monoterapiei cu MT depindea de doza administrată a preparatului. La administrarea de MT în doza de 10 mg pe săptămână efectul clinic veridic (ACR>50) a fost realizat doar la 9 pacienți. Majorarea dozei MT până la 12,5 mg pe săptămână a determinat dezvoltarea efectului clinic veridic încă la 14 pacienți. Creșterea suplimentară a efectului terapiei cu dezvoltarea ACR>50 s-a urmărit la 21 de pacienți prin majorarea dozei MT până la 15 mg pe săptămână.

La 4 din 8 pacienți majorarea dozei de MT (mai mult de 10 mg pe săptămână), după ce efectul terapiei a atins ACR>50, a determinat creșterea eficacității (ACR>70 sau remisiunea). Majorarea dozei MT până la 12,5-15 mg pe săptămână a fost însoțită de atingerea a 70% de ameliorare după criteriile ACR.

Dinamica statusului funcțional. În perioada de supraveghere a pacienților din grupul monoterapiei cu MT s-a îmbunătățit în mod semnificativ statutul funcțional: media de HAQ a scăzut de la 2,0 (0,37-3,0) la 0,75 (0,0-3,0) puncte ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La sfârșitul studiului 16 (32%) pacienți au avut tulburări funcționale minime (valori de HAQ 0 – 1,0), 18 pacienți (36%) – tulburări moderate (valori de HAQ de la 1,1 până la 2,0) și 16 (32%) pacienți au avut tulburări funcționale evidente (valori de HAQ de la 2,1 până la 3,0).

Prezentare de caz

Caz clinic Nr. 1

Pacienta B.Z., 48 ani, internată pe 01.04.15 în Spitalul Clinic Republican, secția “Artrologie” cu următoarele **acuze**:

- dureri în articulațiile mici ale mâinilor, dureri în regiunea coatelor, umerilor, articulațiilor mici plantare, genunchilor
- dureri în regiunea coloanei cervicale
- mialgii
- dureri cu caracter inflamator, cu redoare matinala mai mult de 1 ora
- fatigabilitate, dificultăți la îndeplinirea activităților cotidiene.

Din **istoricul bolii**: Este bolnava de 1an, de când pentru prima dată au apărut dureri în articulații mici ale mâinilor. S-a adresat la medicul de familie care i-a prescris tratament cu AINS (Diclofenac) cu ameliorarea temporară a stării. În ianuarie 2015, starea pacientei s-a agravat, a fost consultată de reumatolog în luna martie, a fost diagnosticată cu Artrita reumatoidă. Spitalizată pentru investigații suplimentare și deciderea tacticii de tratament

Din **istoricul vieții**: Intervenții chirurgicale nu a suportat.
Boli suportate: suferă de Hipertensiune arterială timp 2 ani, administrează Concor 5 mg dimineața și Ampril 5 mg seara.

Anamneza fiziologică: Menstruații ciclice, a născut 2 copii.

Anamneza alergologică: neagravată

Anamneza heredocolaterală: neagravată

Examenul clinic: tegumentele roz-pale, curate, fără modificări semnificative la examenul clinic pe sisteme de organe. SPO₂ – 97%, TA 120/70, FCC 75.

NAD - 15, NAT - 10, SVA - 70. **DAS 28 – 6,62.**



Din **investigațiile cu relevanță clinică** – **hemoleucograma** – L-9,04x10⁹ u/l, Er-3,62x10⁶ u/l, Hb 107,6 g/dl, Tr. 485x10³ u/l, VSH 40mm/oră; **urograma** – densitatea 1025, proteina – neg, L 0-1c/v, Er –0-2 c/v. **Biochimia sângelui** – ureea - 4,80mmol/l, creatinina – 101,65 umol/l, ALAT-14,24u/l, ASAT 13.27 u/l, proteina totală - 71,46 g/l, amilaza -33,41 u/l. PCR – 25.48.mg/l, FR 205 IU/ml, RFG – 88,57 ml/min.

Teste imunologice – AntiCCP IgG 105 u/ml (N 0-20).

Examinările radiologice:

Radiografia manilor - Osteoporoza juxta-articulară, îngustate spațiile articulare în articulațiile metacarpo-falangiene, radiocarpene, formațiuni chistice în oasele carpiene, capurile metacarpienelor, în regiunea articulațiilor IFP.



Radiografia plantelor - Osteoporoza juxta-articulara, îngustate spațiile articulare în articulațiile metatarso-falangiene, formațiuni chistice capurile metatarsienelor, eroziuni în regiunea MTF V bilateral.

Tratamentul aplicat – Metotrexat 15 mg 1 priză unică 1 dată pe săptămână, Tab. A folic 5mg peste 48 ore după administrarea Metotrexatului, AINS, fiziokinetoterapie.

La reevaluarea la 6 luni

NAD - 10, NAT - 6, SVA - 30. **DAS 28 – 5,13.**

hemoleucograma – L-9,6x10⁹ u/l, Er-3,46x10⁶ u/l, Hb – 116g/dl, Tr. 274x10³ u/l, VSH 25 mm/ora; **Biochimia sângelui** – ALAT-18,29u/l, ASAT 23.2/17 u/l, creatinina – 100,40 umol/l, PCR – 13,44mg/l.

Dinamica DAS 28 - 1,49

3.2. **Aprecierea eficacității terapiei combinate Metotrexat cu Sulfasalazină**

Analiza eficacității în contingentul de pacienți selectați după corespunderea tratamentului. Spre sfârșitul studiului, efectul clinic veridic (ACR50) a fost marcat la 32 din 50 (64%) de pacienți care au administrat terapie combinată MT+SLZ (Figura 3.5).

Printre pacienții la care s-a atins efectul clinic veridic (ACR50) stabilitatea acestuia pe parcursul a 12 luni de studiu (în lipsa fenomenelor nedorite care au necesitat corecția tratamentului) s-a urmărit la 26 din 32 (81,25%) de pacienți. La acești 26 de pacienți. 50% ameliorare conform criteriilor ACR, s-a notat în timpul fiecărei vizite. Astfel, criteriul de bază al eficacității în acest studiu a fost atins la 26 din 50 (52%) de pacienți, în urma administrării tratamentului combinat MT+SLZ.

În grupul cu administrarea de monoterapie 20% de ameliorare după criteriile ACR au fost atinse la 10 (20%) pacienți, 70% de ameliorare – la 5 (10%) pacienți, lipsa ameliorării a fost notată la 3 (6%) pacienți. Criteriilor de remisiune clinică după criteriile ARA corespundeau 5 (10%) pacienți care au administrat tratament combinat MT+SLZ.

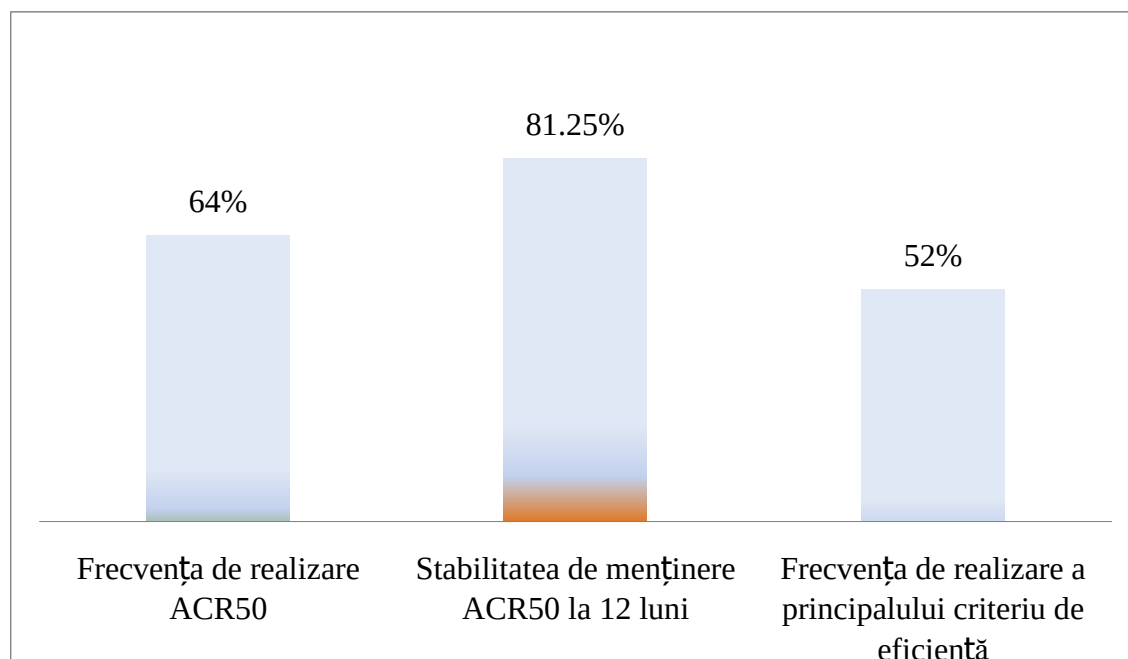


Fig. 3.2. Aprecierea eficacității tratamentului combinat MT+SLZ (%)

Dinamica indicilor clinici și de laborator. În grupul cu administrare de MT+SLZ, în decurs de 12 de luni de studiu s-a depistat o dinamica pozitivă a redorii matinale, gravitatea sindromului algic a scăzut semnificativ, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, cât și markerii nespecfici ai inflamației s-au redus substanțial (Tabelul 3.3.).

Tabelul 3.3. Dinamica indicilor de eficacitate a tratamentului combinat MT+SLZ

Indicii	Inițial M (min-max)	Peste 12 luni M (min-max)	criteriul Wilcoxon
NAD	22,0 (9,0-28,0)	10,0 (0,0-28,0)	□ 0,001
NAT	15,0 (7,0-26,0)	5,0 (0,0-24,0)	□ 0,001
Durerea articulară SVA, mm	53,0 (35,0-90,0)	20,0 (0,0-80,0)	□ 0,001
VSH, mm/h	37,0 (10,0-65,0)	12,0 (5,0-40,0)	□ 0,001
PCR, mg/ml	48,0 (0,0-96,0)	12,0 (0,0-24,0)	48,0 (0,0-96,0)
DAS28	4,7 (3,7-6,5)	3,1 (1,0-6,1)	□ 0,001
HAQ (puncte)	2,5 (0,45-3,0)	0,75 (0,0-1,5)	□ 0,001

NAD mediu a scăzut de la 22,0 (9,0-37,0) la 10,0 (0-35) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). Până la sfârșitul studiului, la 5 pacienți NAD nu depășea 5, la 4 a fost egal cu 1 (inițial, la acești

pacienți NAD a fost, respectiv, 10 și 14). Spre sfârșitul studiului, la un pacient nu au fost depistate articulații dureroase (inițial la acest pacient au fost observate 28 de articulații dureroase).

Numărul mediu de articulații tumefiate a scăzut de la 15,0 (7,0-26,0) la 5,0 (0-24,0) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 11 pacienți tratați cu MT+SLZ, la sfârșitul studiului NAT nu a depășit 4, la cinci dintre ele a scăzut la 1 (inițial, la acești pacienți NAT a fost cuprins între 6 și 18), la 5 pacienți, la sfârșitul studiului, articulații tumefiate n-au fost observate (inițial, la acești pacienți NAT a fost, respectiv, 8, 15 și 19).

La pacienții din grupul cu tratament combinat MT+SLZ a scăzut semnificativ durerea articulară. Dacă la începutul studiului SVA medie a fost egal cu 53,0 (35,0-90,0) mm, la sfârșitul studiului a fost de 20,0 (0,0-80,0) mm ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon).

La 9 pacienți din acest grup durerea nu depășea 10 mm. Indicii înalți de exprimare a durerii au fost la pacienții care au fost excluși prematur din studiu.

În timpul studiului, la pacienții care au primit tratament combinat MT+SLZ, au scăzut în mod semnificativ valorile medii de VSH, de la 37,0 (10,0-65,0) la 12,0 (5,0-40,0) mm/oră și a PCR 48,0 (0,0-96,0) la 12,0 (0,0-24,0) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 18 (36%) pacienți, VSH a revenit la normal până la sfârșitul studiului.

La pacienți din grupul tratamentului combinat MT+SLZ în timpul studiului nivelul de FR s-a schimbat: inițial FR mediu a fost de 3,0 (0,0-5,0) puncte, după 12 de luni – 1,0 (0,0-1,5) puncte ($p = 0,002$, criteriul Wilcoxon).

Dinamica activității bolii (indicele DAS28). La pacienții care au administrat tratament combinat MT+SLZ, pe parcursul studiului activitatea AR a scăzut evident: mediana indicelui DAS28 s-a micșorat de la 4,7 (3,7-6,5) până la 3,1 (1,0-6,1) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La includerea în studiu la majoritatea pacienților din acest grup a fost activitate înaltă a AR ($\text{DAS28} > 3,7$). Excepție au făcut doar 3 pacienți, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladiei ($\text{DAS28} > 2,4 - < 3,7$). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă a rămas doar la 3 (6%) pacienți din acest grup (la 1 în legătură cu ineficacitatea, la 2 – din cauza cu reacțiilor adverse). Activitate moderată a rămas la 12 (24%) pacienți. Spre sfârșitul studiului activitate mică ($\text{DAS28} > 1,6 - < 2,4$) s-a urmărit la 29 (58%) pacienți din grupul cu tratament combinat MT+SLZ. Remisiune clinică a AR ($\text{DAS28} < 1,6$) s-a dezvoltat la 6 (12%) pacienți.

Dinamica statusului funcțional. În perioada de supraveghere a pacienților din grupul monoterapiei cu LF s-a îmbunătățit în mod semnificativ statutul funcțional: media de HAQ a scăzut de la 2,5 (0,45-3,0) la 0,75 (0,0-1,5) puncte ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La sfârșitul studiului 18 (36%) pacienți au avut tulburări funcționale minimale (valori de HAQ 0 – 1,0), 26

pacienți (52%) – tulburări moderate (valori de HAQ de la 1,1 până la 2,0) și 6 (12%) pacienți și au avut tulburări funcționale evidente (valori de HAQ de la 2,1 până la 3,0).

Prezentare de caz

Caz clinic Nr. 2

Pacienta B.T., 58 ani, internată pe 09.04.15 în Spitalul Clinic Republican, secția “Artrologie” cu următoarele **acuze**:

- în regiunea articulațiilor radiocarpine bilateral, dureri în unice articulații IFP, coatelor, preponderent pe dreapta, umerilor bilateral
- dureri în regiunea articulațiilor mici plantare, talo-crurale, dureri moderate în genunchi,
- dureri în regiunea cervicală a coloanei vertebrale
- durerile cu caracter inflamator, cu redoare matinală 30-40 minute
- are cefalee de intensitate moderată, periodică, dureri epigastrice, pirozis.

Din **istoricul bolii**: Este bolnavă de 1,5 an, de când pentru prima dată au apărut primele dureri în articulații radiocarpine și umerilor. Inițial nu a solicitat asistență medicală. Ulterior din cauza persistenței durerilor și a implicării mai multor articulații, apariția tumefierilor s-a adresat la medicul de familie care i-a prescris tratament cu AINS (Meloxicam) cu ameliorarea temporară a stării și a programat pacienta pentru consultația reumatologului, suspectând un debut de artrită reumatoidă. În februarie 2015, a fost consultată de reumatolog fost diagnosticată cu Artrita reumatoidă. S-a recomandat spitalizare secție specializată pentru investigații suplimentare și deciderea tacticii de tratament

Din **istoricul vieții**: Intervenții chirurgicale – colecistectomie 2001. Boli suportate: suferă de Hipertensiune arterială timp 4 ani, administrează dimineța Indapamid 1,5 mg dimineța și Ampril 5 mg seara, suferă de Diabet zaharat tip 2, timp de 2 ani, administrează Gliclazid 60mg dimineța.

Anamneza fiziologică: menopauză la 52 ani, a născut 3 copii.

Anamneza alergologică: neagravată

Anamneza heredocolaterală: neagravată

Examenul clinic: tegumentele roz-pale, curate, fără modificări semnificative la examenul clinic pe sisteme de organe. SPO2 – 96%, TA 130/80, FCC 81.

NAD - 14, NAT - 11, SVA - 72. **DAS 28 – 6,54.**



Din investigațiile cu relevanță clinică – **hemolecuograma** – L- $8,01 \times 10^9$ u/l, Er- $3,64 \times 10^6$ u/l, Hb 115,6 g/dl, Tr. 335×10^3 u/l, VSH 36mm/ora; **urograma** – densitatea 1025, proteina – neg, L 0-2c/v, Er -0-1c/v. **Biochimia sângelui** – ureea -2,80mmol/l, creatinina – 71,65 μ mol/l, ALAT-10,14u/l, ASAT 15.21 u/l, proteina totala - 70,26 g/l, amilaza -38,45 u/l. PCR – 21.38.mg/l, FR 105 IU/ml, RFG – 98,51ml/min.

Teste imunologice – **AntiCCP IgG 206 u/ml (N 0-20).**

Examinările radiologice

Radiografia manilor - Osteoporoza juxta-articulara, ușor îngustate spațiile articulare în articulațiile metacarpo-falangiene, radiocarpene, formațiuni chistice în oasele carpiene.



Radiografia plantelor - Osteoporoza juxta-articulara, îngustate spațiile articulare în articulațiile metatarso-falangiene, formațiuni chistice capurile metatarsienelor.

Tratamentul aplicat – Metotrexat 15 mg 1 priză unică 1 data pe săptămână, Tab. A folic 5mg peste 48 ore după administrarea Metotrexatului+Sulfasalazină 500mg cu creșterea dozei cu 500mg pe săptămână până la atingerea dozei terapeutice de 2g-zi, AINS, fiziokinetoterapie.

La reevaluarea la 6 luni

NAD - 8, NAT - 2, SVA - 20. **DAS 28 – 4,42.**

hemoleucograma – L- $8,6 \times 10^9$ u/l, Er- $3,41 \times 10^6$ u/l, Hb – 121g/dl, Tr. 272×10^3 u/l, **VSH** 22 mm/ora; **Biochimia sângelui** – ALAT 22,29u/l, ASAT 33.2/17 u/l, creatinina – 101,40 umol/l, **PCR** – 10,44mg/l.

Dinamica DAS 28 – 2,12

3.4. Aprecierea eficacității terapiei biologice cu Tocilizumab

Aprecierea eficacității printre populația de pacienți selectați după corespunderea tratamentului. Spre sfârșitul studiului prezent efectul clinic (ACR50) a fost relevant la 39 din 50 (78%) de pacienți, la care li s-au administrat tripla biologică cu TOC și au fost incluși în contingent după principiul corespunderii tratamentului. Persistența acestui efect, pe parcurs la 12 luni de studiu (lipsa reacțiilor adverse, care ar necesita corecția tratamentului), a fost urmărită la 37 de pacienți din 39 (la 94,87%). La acești 31 (62%) de pacienți, ameliorarea relativă (ACR50) a fost evidentă la fiecare vizită pe parcursul a 12 luni. La ceilalți 6 pacienți (12%), efectul după criteriile ACR nu a fost constant pe parcursul a 12 luni (Fig. 3.8).

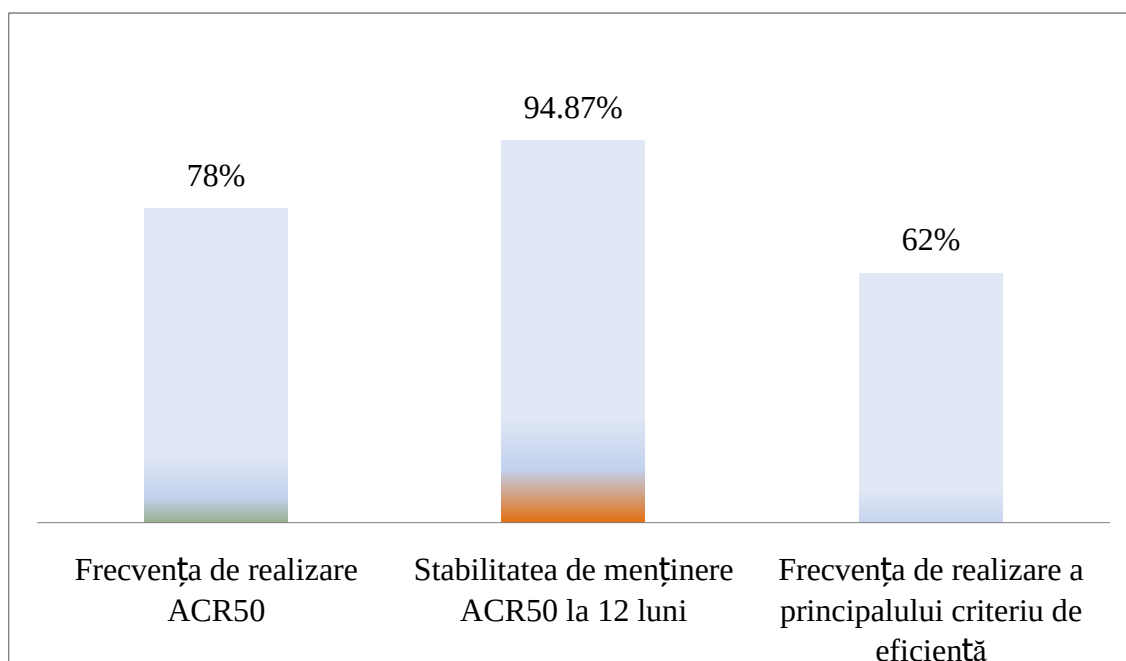


Fig. 3.3 Aprecierea eficacității terapiei biologice cu TOC

Criterii suplimentare ale eficacității (punctele finale ale eficacității). Toate punctele finale ale eficacității s-au apreciat în rândul pacienților selectați după principiul tratamentului. În grupul cu administrare de TOC: 20% de ameliorare după criteriul ACR a fost realizat la 2 (4%) pacienți, 70% de ameliorare la 8 (16%) pacienți, lipsa ameliorării a fost apreciată la 1 (2%)

pacienți. Criteriului de remisiune clinică după ARA i-a corespuns 19 (38%) pacienți, care au administrat terapie biologică cu TOC.

Dinamica indicilor clinici și de laborator. La pacienții cărora li s-a administrat terapie biologică cu TOC, peste 12 luni de tratament s-a evidențiat un efect clinic pronunțat care a fost însoțit de scăderea redorii matinale, a sindromului algic, a numărului de articulații dureroase și tumefiate și scăderea indicilor de laborator ai inflamației (*Tabelul 3.4*).

Astfel, mediana numărului articulațiilor dureroase s-a micșorat de la 22,0 (8,0-36,0) la 9,0 (0-32,0) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 11 din 50 de pacienți spre sfârșitul studiului NAD nu a depășit 5, la 4 pacienți NAD s-a micșorat până la 1 (inițial, NAD la pacienți constituia de la 8 la 32), încă la 3 pacienți NAD s-a micșorat la 0 (inițial NAD la acești pacienți a fost de la 14 la 28).

Tabelul 3.4. Dinamica indicilor eficacității tratamentului pe fundalul administrării terapiei biologice cu TOC

Indicii	Inițial M (min-max)	Peste 24 luni M (min-max)	criteriul Wilcoxon
NAD	22,0 (8,0-28,0)	9,0 (0,0-28,0)	<0,001
NAT	15,0 (7,0-28,0)	4,0 (0,0-10,0)	<0,001
Durerea articulară SVA, mm	56,0 (14,0-90,0)	12,0 (14,0-90,0)	<0,001
VSH, mm/h	29,0 (7,0-60,0)	14,0 (4,0-55,0)	<0,001
PCR, mg/ml	96,0 (12,0-124,0)	12,0 (0,0-48,0)	<0,001
DAS28	4,7 (3,6-6,1)	2,6 (0,6-5,4)	<0,001
HAQ (puncte)	1,5 (0,37-3,0)	0,5 (0,0-2,5)	<0,001

Mediana numărului articulațiilor tumefiate la pacienții care au administrat terapie biologică cu TOC s-a micșorat de la 15,0 (7,0-28,0) până la 4 (0-10) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 2 pacienți, NAT, s-a micșorat până la 1 (inițial la acești pacienți NAT a constituit 11 și 20), la 5 pacienți NAT s-a micșorat până la 0 (inițial la acești pacienți NAT a fost de la 7 la 22).

Mediana durerii articulare (din 100 mm SVA) în acest grup terapeutic s-a micșorat statistic și clinic evident – de la 56,0 (14,0-90,0) mm până la 12 (0-60) mm ($p < 0,001$, criteriul

Wilcoxon). La 13 pacienți care au administrat terapie biologică cu TOC durerea articulară, spre sfârșitul studiului, nu a depășit 10 mm, la 3 a dispărut complet (inițial, la acești pacienți durerea a constituit de la 39 la 52 mm).

Mediana VSH s-a micșorat de la 29 (7,0-60) până la 14 (4,0-55) mm/h și a PCR de la 96,0 (12,0-124,0) până la 12,0 (0,0-48,0) ($p<0,001$, criteriul Wilcoxon).

Spre sfârșitul studiului la 31 pacienți (79,48%) care au administrat terapie biologică cu TOC, s-au observat indicatori normali ai VSH.

Pe parcursul studiului în grupul cu administrarea de terapie biologică cu TOC autentic a scăzut titrul FR. Mediana FR a scăzut de la 3,0 (0-5,0) până la 0 (0-4,0) puncte ($p=0,004$, criteriul Wilcoxon); (pentru interpretarea titrului FR în puncte, pentru 0 puncte era echivalent titrul $FR<1/120$, pentru 1 punct – titrul $1/40$, pentru 2 puncte titrul $1/80$, pentru 3 puncte – titrul $1/160$ etc.).

Dinamica activității bolii (indicele DAS28). Activitatea AR, apreciată după indicele DAS28, în grupul cu administrarea de terapie biologică cu TOC, pe parcursul studiului, a scăzut considerabil: de la 4,7 (3,6-6,1) până la 2,6 (0,6-5,4) ($p<0,001$, criteriul Wilcoxon). La încadrarea în studiu a majorității pacienților (37) din acest grup activitatea AR a fost crescută ($DAS28>3,7$). Activitatea moderată a fost constatată numai la 11 pacienți. Spre finalul studiului activitatea crescută persista numai la 1 pacientă (2%) ca rezultat al reacțiilor adverse. Activitatea moderată ($DAS28>2,4-<3,7$) spre sfârșitul studiului persista la 11 (22%) pacienți. Activitate scăzută spre sfârșitul studiului ($DAS28>1,6-<2,4$) în acest grup a fost realizată la 19 (38%) pacienți.

La 19 (38%) pacienți s-a determinat remisiune clinică ($DAS28 < 1,6$). La toți acești pacienți remisiunea clinică medicamentos indusă se menținea pe parcursul studiului și după finalizarea lui (>1 an, termenul maxim de supraveghere 3 ani).

Dinamica statusului funcțional. Pe parcursul studiului, la pacienții care administrau terapie biologică cu TOC s-a îmbunătățit statutul funcțional: mediana scorului HAQ s-a micșorat de la 1,5 (0,37-3,0) până la 0,5 (0-2,5) puncte ($p<0,001$, criteriul Wilcoxon). Spre sfârșitul studiului dereglări minime funcționale (valorile HAQ de la 0 la 1,0) au fost urmărite la 31 (62%) pacienți, la 17 (34%) pacienți acestea au fost moderate (valorile HAQ de la 1,1 la 2,0) și numai la 2 pacienți – marcate (valorile HAQ 2,5).

Prezentare de caz

Caz clinic Nr. 3

Pacienta M.S., 61 ani, internată pe 15.04.15 în Spitalul Clinic Republican, secția “Artrologie” cu următoarele **acuze**:

- Dureri in regiunea articulațiilor mici ale manilor si picioarelor.
- dureri in regiunea articulațiilor coatelor, umerilor
- dureri in regiunea articulațiilor genunchilor
- dureri in regiunea cervicala a coloanei
- dureri cu caracter inflamator, însoțite de redoare matinala pana la 45-50 minute
- are paretezii in mani, dificultăți la îndeplinirea activităților cotidiene, in special in orele matinale.
- Periodic ușoara cefalee, slăbiciune generala, oboseala.

Din **istoricul bolii**: este bolnava din anul 2013, când pentru prima data au apărut durerile si tumefierile articulare, a fost consultata de medicul de familie, diagnosticată cu Artrita reactiva, indicat tratament cu AINS, terapie antibacteriana, cu efect temporar, la sfârșitul anului 2014 starea pacientei cu agravare, consultata de reumatolog, stabilit diagnosticul de Artrita reumatoida, spitalizata programat in secția Artrologie pentru investigații suplimentare si stabilirea tacticii ulterioare de tratament.

Din **istoricul vieții**: intervenții chirurgicale amigdalectomie in anul 2013, operație cezariana-2001

Boli suportate: Suferă de Hipertensiune arterială de 3 ani, valorile maxime 200/120, TA de lucru 120/80, administrează tratament regulat cu Lisinopril 10 mg pe zi.

Anamneza fiziologica: menopauză la 45 ani, a născut 3 copii.

Anamneza alergologica: neagravată

Anamneza heredocolaterală: neagravata

Examenul clinic: tegumentele roz-pale, curate, fara modificări semnificative la examenul clinic pe sisteme de organe. SPO2 – 98%, TA 115/70, FCC 71.

NAD - 16, NAT - 10, SVA - 69. **DAS 28 – 6,58**



Din **investigațiile cu relevanță clinică** – **hemolecuograma** – L-7,01x10⁹ u/l, Er-3,62x10⁶ u/l, Hb 118x10⁶ g/dl, Tr. 378x10³ u/l, VSH 35mm/ora; **urograma** – densitatea 1025, proteina – neg, L 0-3c/v, Er -0-1c/v. **Biochimia sângelui** – ureea -4,80mmol/l, creatinina –

72,66 umol/l, ALAT-11,15u/l, ASAT 19,23 u/l, proteina totala - 71,22 g/l, amilaza -48,56 u/l. PCR – 18.328.mg/l, FR 204 IU/ml, RFG – 92,11ml/min.

Teste imunologice – AntiCCP IgG 306 u/ml (N 0-20).

Examinările radiologice

Radiografia manilor - Osteoporoza juxta-articulara, îngustate spațiile articulare în articulațiile metacarpo-falangiene, radiocarpene, formațiuni chistice în oasele carpiene, articulațiile IFP.



Radiografia plantelor - Osteoporoza juxta-articulara, îngustate spațiile articulare în articulațiile metatarso-falangiene, formațiuni chistice capurile metatarsienelor, preponderent III-IV-V bilateral

Tratamentul aplicat – Tocilizumab perfuzie i.v. lunara – 4mg/kg, AINS, fiziokinetoterapie.

La reevaluarea la 6 luni

NAD -3, NAT - 0, SVA - 10. **DAS 28 – 2,83.**

hemoleucograma – L-8,6x10⁹ u/l, Er-3,41x10⁶ u/l, Hb – 121g/dl, Tr. 272x10³ u/l, VSH 15 mm/ora; **Biochimia sângelui** – ALAT 22,29u/l, ASAT 33.2/17 u/l, creatinina – 101,40 umol/l, PCR –4,44mg/l.

Dinamica DAS 28 – 3,75

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. Terapia biologică cu TOC este eficientă în tratarea pacienților cu AR. Îmbunătățire cu privire la criteriile ARA (ACR>50) la sfârșitul studiului a fost observată la 38% pacienți care au primit Tocilizumab. Eficacitatea este confirmată statistic și clinic prin dinamica pozitivă semnificativă aproape la toți indicatorii utilizați ai eficacității (artralgie, redoare, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, DAS28, indicele funcțional HAQ).

2. În comparație cu terapia biologică cu TOC, terapia combinată MT+SLZ a realizat într-un număr mai mic răspunsurile ACR50 și ACR70, dar statistic semnificativ mai mare în comparație cu monoterapia MT.
3. A fost constatată importanța avantajului terapiei biologice cu TOC și a tratamentului combinat MT+SLZ, stabilizate de un efect clinic semnificativ ($ACR > 50$). Acest efect a persistat timp de cel puțin 12 luni la peste 50% de pacienți tratați și numai la 42% de pacienți tratați cu monoterapie MT ($p < 0,05$).

4. FRECVENȚA ATINGERII EFECTULUI CURATIV ÎN FORMULELE TERAPEUTICE APLICATE

4.1. Comparația frecvenței atingerii obiectivului primar la pacienții selectați în conformitate cu tratamentul efectuat

În analiza eficienței după principiul tratamentului efectuat au fost incluși 50 de pacienți cu monoterapie MT, 50 de pacienți cu combinarea MT+SLZ și 50 de pacienți cu terapie biologică TOC. Principalii indici demografici și caracteristicile clinice ale pacienților din toate grupurile de tratament incluși în cohorta nu diferă în mod semnificativ. În medie, doza de MT până la sfârșitul studiului la pacienții care au primit terapie triplă a fost de 15 mg pe săptămână, iar la pacienții tratați în asociere MT cu SLZ – 12,5 mg/săptămână (diferență nesemnificativă, $p>0,05$). Doza de TOC a fost standardizată conform recomandărilor ACR în schema clasică.

Principalul criteriu de eficacitate în acest studiu (rezistența efectului semnificativ clinic) a fost realizat, în total, la 31 din 50 (62%) de pacienții tratați cu terapie biologică TOC, la 21 din 50 (42%) pacienți tratați cu MT în monoterapie și la 26 din 50 (52%) tratați cu asociere MT+SLZ ($p<0,05$; metoda bilaterală Fisher). Deci, administrarea terapiei biologice cu TOC a avut un efect semnificativ clinic ($ACR > 50$), care s-a păstrat constant în intervalul 12 luni și s-a dezvoltat semnificativ mai frecvent decât cu MT sau MT+SLZ (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Analiza obiectivului primar de eficacitate conform principiului de tratament

Indicii	Analiza după principiul de tratament			
	MT	MT+SLZ	TOC	p*
Frecvența de realizare ACR50	21/50 (42%)	32/50 (64%)	39/50 (78%)	<0,01
Stabilitatea de păstrare a eficienței (ACR50) în timp de 12 luni de studiu	6/21 (28,57%)	9/25 (36%)	22/28 (78,57%)	<0,01
Frecvența de realizare a principalul criteriu de eficiență	21/50 (42%)	26/50 (52%)	31/50 (62%)	<0,05

Notă: p* - dubla terapie versus monoterapie

Componentele aparte, incluse în definiția de obiectivul principal de eficacitate, la pacienții din grupurile diferite de tratament nu diferă după frecvență. Spre sfârșitul studiului un efect semnificativ clinic (ACR50) a fost observat la 39 din cei 50 (78%) de pacienți care au primit terapie biologică cu TOC, la 21 din 50 (42%) de pacienți tratați cu MT în monoterapie și la 32 din 50 (64%) tratați cu asociere MT+SLZ ($p < 0,01$; metoda bilaterală Fisher). Printre pacienții la care a fost efect semnificativ clinic (ACR50), stabilitatea acestui efect în timp de 12 luni de studiu (în absența evenimentelor adverse care necesită corecția tratamentului) a fost observată la 37 din 39 (94,87%) de pacienți tratați cu terapie biologică TOC, și numai la 6 din 21 (28,57%) de pacienți tratați în monoterapie cu MT și la 26 din 32 (81,25%) tratați cu combinația MT+SLZ ($p < 0,01$, metoda bilaterală Fisher).

4.2. Comparația criteriilor suplimentare de eficacitate

Statistic, au fost depistate diferențe evidente în privința frecvenței de dezvoltare a ameliorării după criteriile ACR20 la pacienți din diferite grupuri, ameliorare de 20% s-a observat la 2 (4%) pacienți care au primit terapie biologică cu TOC, la 6 (12%) bolnavi care au primit monoterapie cu MT și la 10 (20%) - cu MT+SLZ (cu diferențe semnificative, $p = 0,005$; metoda bipolară Fisher).

În același timp, ameliorare ACR70 s-a constatat la 8 (16%) pacienți care au primit terapie biologică cu TOC, la 4 (8%) pacienți care au primit monoterapie cu MT și la 5 (10%) care au administrat MT+SLZ (diferențe semnificative, $p = 0,02$; metoda bipolară Fisher).

Remisiunea clinică (DAS28 $\leq 1,6$) la 12 luni de cercetare s-a dezvoltat la 19 (38%) pacienți care au primit terapie biologică cu TOC și numai la 4 (8%) pacienți care au primit monoterapie MT și la 5 (10%) cu combinație MT+SLZ (diferențele semnificative, $p = 0,02$; metoda bipolară Fisher); criteriilor de remisiune clinică după ARA au corespuns 27 (54%) pacienți care au primit terapie biologică cu TOC, 8 (16%) pacienți care au primit monoterapie MT și 10 (20%) cu combinație MT+SLZ cu diferențe semnificative, $p = 0,0024$ (metoda bipolară Fisher).

Activitatea AR, apreciată după indicele DAS28, în grupul cu administrarea terapie biologică cu TOC, pe parcursul studiului, a scăzut considerabil: de la 4,7 (3,6-6,1) până la 2,6 (0,6-5,4) ($p < 0,001$, criteriul Wilkoxon). La încadrarea în studiu a majorității pacienților (37) din acest grup activitatea AR a fost crescută (DAS28 $> 3,7$). Activitatea moderată a fost constatată numai la 11 pacienți. Spre finalul studiului activitatea crescută persista numai la 1 pacientă din 37. Activitatea moderată (DAS28 $> 2,4$ - $< 3,7$) persista la 11 (22%) pacienți. Activitate scăzută spre sfârșitul studiului (DAS28 $> 1,6$ - $< 2,4$) în acest grup a fost realizată la 19 (38%) pacienți.

La 19 (38%) pacienți s-a determinat remisiune clinică (DAS28 <1,6). La toți acești pacienți remisiunea clinică medicamentos indusă s-a menținut pe parcursul studiului și după finalizarea lui (>1 an, termenul maxim de supraveghere 3 ani).

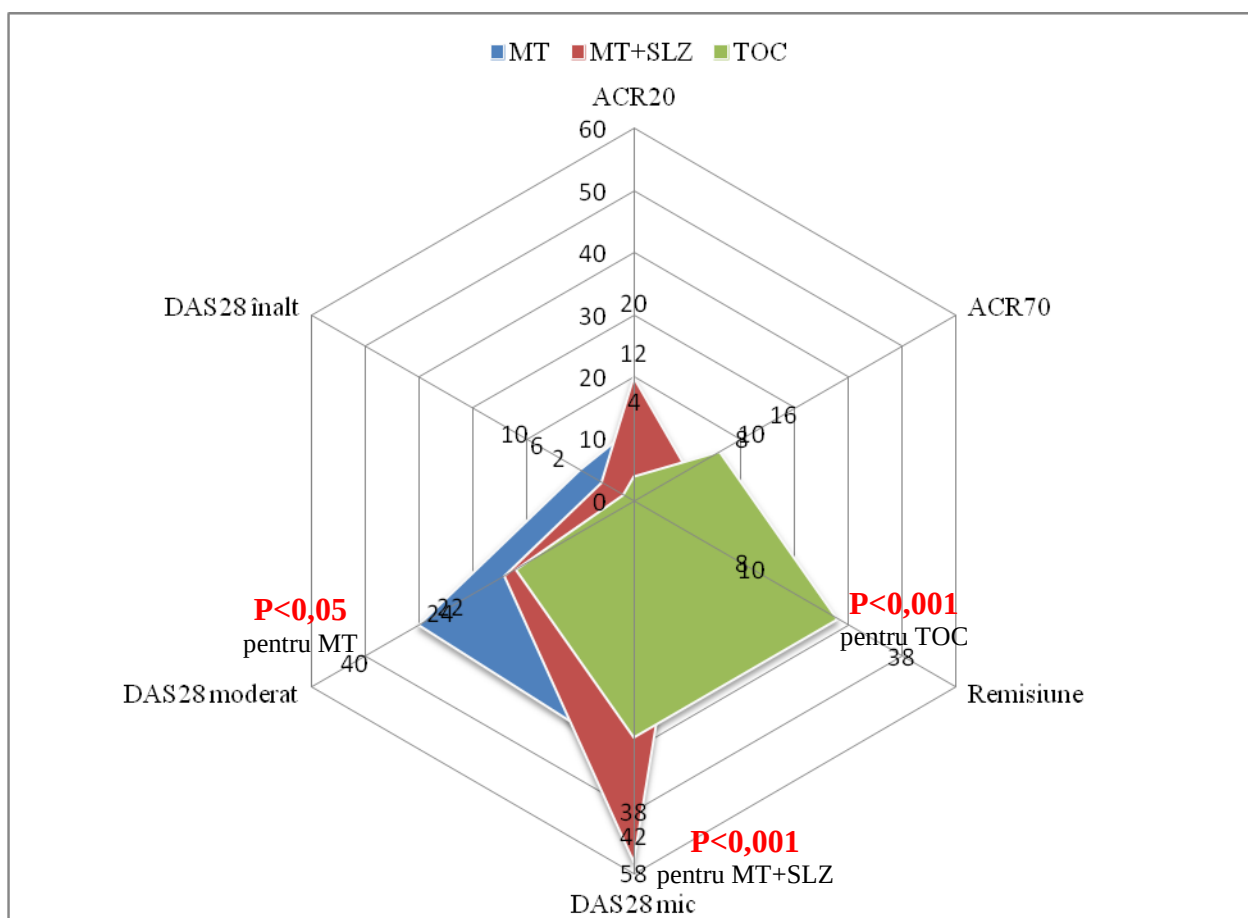


Fig 4.1. Expresia efectului clinic al tratamentului studiat

La pacienții care au administrat monoterapie cu MT, pe parcursul studiului activitatea AR evident a scăzut: mediana indicelui DAS28 s-a micșorat de la 4,5 (3,2-6,0) până la 3,3 (1,0-6,6) ($p<0,001$, criteriul Wilcoxon). La includerea în studiu, la majoritatea pacienților (la 27) din acest grup a fost activitate înaltă a AR (DAS28>3,7). Excepție au făcut doar 2 pacienți, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladii (DAS28>2,4-<3,7). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă a rămas doar la 5 (10%) pacienți din acest grup. Activitate moderată a rămas la 20 (40%) pacienți. Spre sfârșitul studiului, activitate mică (DAS28>1,6-<2,4) s-a urmărit la 21 (42%) pacienți din grupul cu administrarea monoterapiei cu MT. Remisiunea clinică a AR (DAS28<1,6) s-a dezvoltat la 4 (8%) pacienți.

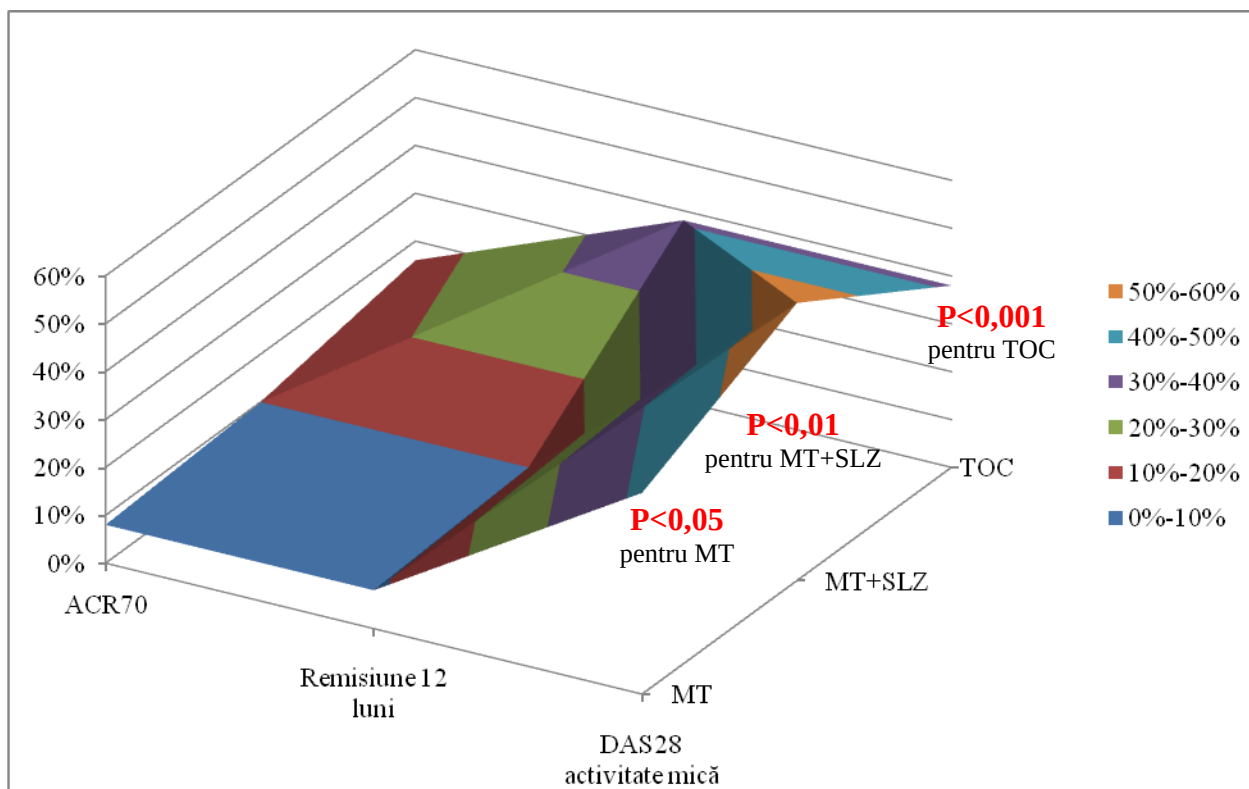


Fig.4.2. Gradul de expresie al remisiunii sub acțiunea tratamentului studiat la 1 an de evaluare

La pacienții care au administrat tratament combinat MT+SLZ, pe parcursul studiului activitatea AR evident a scăzut: mediana indicelui DAS28 s-a micșorat de la 4,7 (3,7-6,5) până la 3,1 (1,0-6,1) ($p<0,001$, criteriul Wilcoxon). La includerea în studiu la majoritatea pacienților (la 21) din acest grup a fost activitate înaltă a AR ($\text{DAS28}>3,7$). Excepție au făcut doar 3 pacienți, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladiei ($\text{DAS28}>2,4-<3,7$). Spre sfârșitul studiului, activitatea înaltă a rămas doar la 3 (6%) pacienți din acest grup. Activitate moderată a rămas la 12 (24%) pacienți. Spre sfârșitul studiului activitate mică ($\text{DAS28}>1,6-<2,4$) s-a urmărit la 29 (58%) pacienți din grupul cu administrarea terapiei combinate MT+SLZ. Remisiunea clinică a AR ($\text{DAS28}<1,6$) în acest grup s-a dezvoltat la 5 (10%) pacienți.

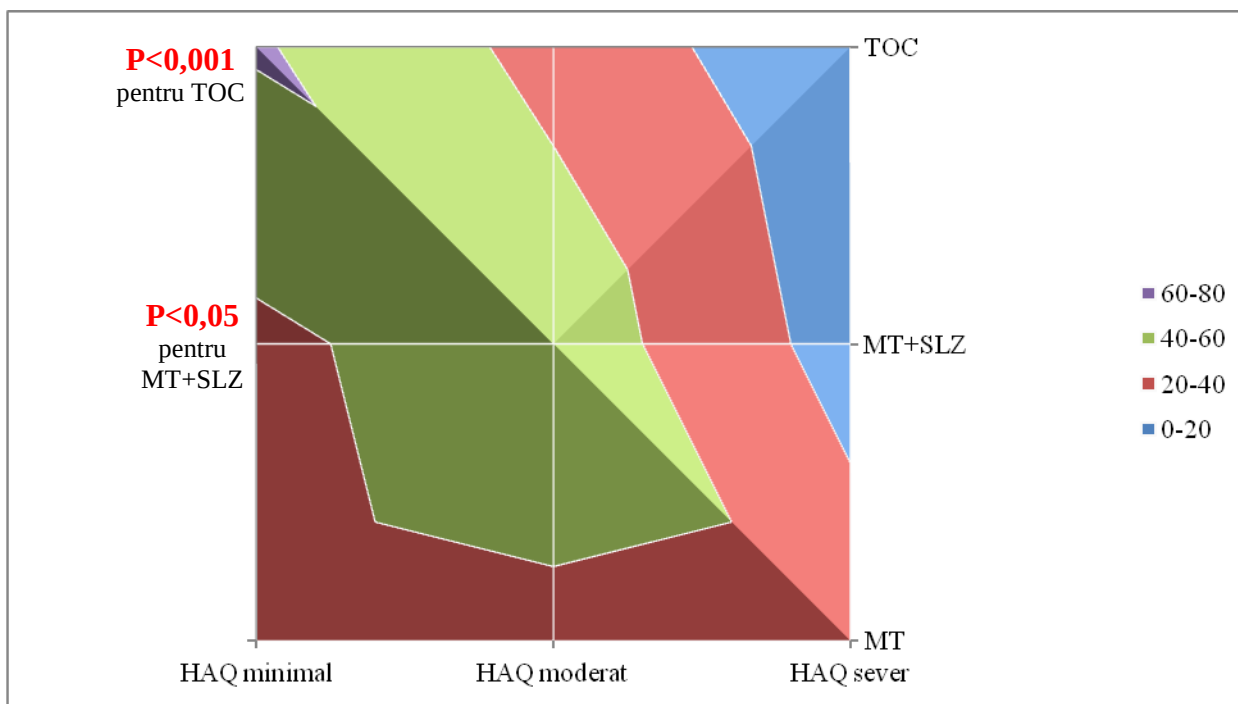


Fig. 4.3 Expresia influenței asupra calității vieții

La compararea intergrupală a dinamicii indicilor clinici și de laborator (*Tabelul 4.3.*) s-au determinat diferențe semnificative, statistic importante între grupurile de tratament în cadrul categoriilor: durerea articulară SVA, mm; aprecierea sănătății de către bolnav - SVA, mm; aprecierea activității bolii de către medic - SVA, mm; HAQ (puncte); FR (puncte); DAS28.

Tabelul 4.3. Dinamicaa indicilor eficacității tratamentului în timp de 12 de luni

Indicii	MT		MT+SLZ		TOC		P
	Inițial M (min-max)	Peste 12 luni M (min-max)	Inițial M (min-max)	Peste 12 luni M (min-max)	Inițial M (min-max)	Peste 12 luni M (min-max)	
NAD	23,0 (8,0-38,0)	12,0 (0,0-38,0)	22,0 (9,0-37,0)	10,0 (0,0-35,0)	22,0 (8,0-36,0)	9,0 (0,0-38,0)	<0,01
NAT	13,0 (6,0-25,0)	4,0 (0,0-29,0)	15,0 (7,0-26,0)	5,0 (0,0-24,0)	15,0 (7,0-29,0)	4,0 (0,0-10,0)	<0,001
Durerea articulară SVA, mm	51,0 (30,0-90,0)	20,0 (0,0-91,0)	53,0 (35,0-90,0)	20,0 (0,0-80,0)	56,0 (14,0-90,0)	12,0 (0,0-60,0)	<0,001
Aprecierea sănătății de către bolnav, SVA, mm	53,0 (30,0-80,0)	25,0 (3,0-96,0)	56,0 (35,0-90,0)	20,0 (5,0-50,0)	58,0 (41,0-93,0)	15,0 (0,0-75,0)	<0,001
Aprecierea activității bolii de către medic, SVA, mm	54,0 (27,0-75,0)	28,0 (0,0-71,0)	52,0 (29,0-78,0)	20,0 (5,0-65,0)	51,0 (25,0-80,0)	16,0 (0,0-72,0)	<0,001
HAQ (puncte)	2,0 (0,4-3,0)	0,8 (0,0-3,0)	2,5 (0,45-3,0)	0,75 (0,0-1,5)	1,5 (0,4-3,0)	0,5 (0,0-2,5)	<0,001
VSH, mm/oră	30,0 (5,0-62,0)	18,0 (7,0-50,0)	37,0 (10,0-65,0)	12,0 (5,0-40,0)	29,0 (7,0-60,0)	14,0 (4,0-55,0)	<0,01
FR (puncte)	3,0 (0,0-5,0)	3,0 (0,0-5,0)	3,0 (0,0-5,0)	1,0 (0,0-1,5)	3,0 (0,0-5,0)	0,0 (0,0-4,0)	<0,01
DAS28	4,5 (3,2-6,0)	3,3 (1,0-6,6)	4,7 (3,7-6,5)	3,1 (1,0-6,1)	4,7 (3,6-6,1)	2,6 (0,6-5,4)	<0,001
Doza nictimirală de prednizolon	5,0 (5,0; 10,0)	2,5 (0,0; 10,0)	5,0 (5,0; 10,0)	2,5 (0,0; 10,0)	5,0 (5,0; 10,0)	1,0 (0,0; 5,0)	<0,01

Notă: p* - terapie biologică versus monoterapie MT și combinată MT+SLZ

4.3. Dinamica tratamentului patogenetic și simptomatic

Înainte de studiu, GCS au administrat 17 pacienți din fiecare grup de tratament cu MT și MT+SLZ. Doza medie nictimirală de prednisolon la momentul inițial în ambele grupuri a fost de 5,0 mg. Spre sfârșitul studiului a fost anulat prednisolonul la 6 pacienți din fiecare grup. Reducerea dozei de prednisolon cel puțin de două ori a reușit la toți pacienții din grupul cu terapie combinată MT+SLZ și numai la 2 pacienți tratați cu MT în monoterapie. Un pacient care a primit MT în monoterapie a avut chiar necesitatea de a crește temporar doza zilnică de prednisolon de 2 ori (de la 5 la 10 mg) în legătură cu agravarea AR, însoțită de febră. Acest lucru nu a afectat rezultatele de evaluare a criteriului principal de eficacitate, deoarece pacientul nu avea 50% de ameliorare în funcție de criteriile ACR. La sfârșitul studiului, în grupul cu monoterapie doza medie de prednisolon, a fost de 2,5 mg pe zi.

În calitate de tratament simptomatic, 25 de pacienți din grupul cu terapie biologică TOC și 26 de pacienți din grupul cu monoterapie cu MT sau combinație cu MT+SLZ, inițial au primit AINS: diclofenac 150 mg pe zi sau nimesulidă 200 mg pe zi. În grupul de pacienți care administrau terapie biologică TOC, AINS în timpul studiului au fost anulate la 31 (62%) pacienți, la pacienți tratați cu monoterapie cu MT la 11 (22%) pacienți și cu MT+SLZ la 14 (28%) (diferența semnificativă $p = 0.002$; metoda χ^2 cu corecție Yates). În plus, doi pacienți din grupul cu terapie biologică TOC și trei pacienți din grupul cu monoterapie cu MT spre sfârșitul studiului dozele nictimirale de AINS au fost reduse la jumătate.

Injectii intraarticulare de corticosteroizi în grupul cu terapie biologică TOC s-au efectuat la 2 (4%) pacienți. În grupul de pacienți tratați cu MT în monoterapie sau MT+SLZ, injectarea intraarticular de GCS a fost la 7 (14%) pacienți (în total de 12 proceduri) și 5 (10%) (în total 8 proceduri) corespunzător (diferențele dintre grupuri sunt semnificative, $p < 0,05$; χ^2 cu metoda de corecție Yates).

4.4. Evaluarea progresiei semnelor radiologice de distrucție articulară

4.4.1. Expresia modificărilor radiologice

Evaluarea progresiei semnelor radiologice de distrucție a articulațiilor a fost realizată după metoda lui Sharp/van der Heijde (metoda modificata lui Sharp) la toți pacienții incluși în studiu.

Au fost evaluate radiografiile mâinilor și plantelor pacienților care au primit tratamentul studiat cel puțin 9-12 luni. Analiza rezultatelor a fost efectuată după principiul corespunderii tratamentului.

Aprecierea radiologică în grupul cu terapie biologică TOC a fost realizată la 47 din cei 50 de pacienți incluși în analiza eficacității. Apariția radiologică în grupul cu monoterapie cu MT a fost efectuată la 40 din 50 pacienți incluși în analiza eficacității. Apariția radiologică în grupul cu tratament combinat MT+SLZ a fost efectuată la 41 din 50 de pacienți incluși în analiza eficacității.

În timpul cercetării (12 luni) numărul eroziunilor și diminuarea fantelor articulare a scăzut atât la bolnavii care se aflau la tratament cu terapie biologică TOC, cât și la bolnavii cu monoterapie cu MT sau tratament combinat MT+SLZ (Tabelul 4.4). În timpul cercetărilor în toate grupurile indicele median al eroziunilor a scăzut cu un punct. Indicele median al diminuării fantei articulare a scăzut cu 8 puncte la grupul de pacienți cu terapie biologică TOC și cu 6 puncte la grupul de pacienți cu monoterapie cu MT sau combinat MT+SLZ. Mediana indexului total a scăzut cu 10 puncte la pacienții, care se aflau la tratament cu terapie biologică TOC și numai cu 6,5 puncte la bolnavii care administrau în monoterapie MT sau combinație MT+SLZ. În compararea dinamicii eroziunilor, numărului fantelor articulare îngustate și numărului total al pacienților aflați la tratament, nu s-au determinat modificări (Tabelul 4.4). Așadar, din cercetare rezultă, că scăderea a eroziunilor cantitativă timp de 12 luni este semnificativă. Notarea manifestărilor distructive progresive ale articulațiilor afirmate radiologic s-a stabilit prin metoda Sharp van der Heijde, demonstrând modificări semnificative statistice între grupul terapie biologică TOC *versus* monoterapie MT sau combinație MT+SLZ.

Tabelul 4.4. Dinamica numărului eroziunilor, numărului fantelor articulare îngustate și a numărului total pe o perioadă de 12 luni - TOC și MT / MT+SLZ (sumar)

	Terapia biologică TOC			MT / MT+SLZ (sumar)			Fisher
Durata	Inițial; M (min- max)	Peste 12 luni; M (min- max)	Diferența mediana	Inițial; M (min- max)	Peste 12 luni; M (min- max)	Diferența mediana	
Manifestări radiologice							
Eroziuni	4,0 (0,0-24,0)	2,0 (0,0-16,0)	1,0	2,0 (0,0; 18,0)	1,0 (0,0-11,0)	1,0	0,049
Îngustarea fantei articulare	71 (39-95,0)	63,0 (39-84)	8,0	56,5 (41-108,0)	49,5 (28,0-72)	7,0	0,032
Numărul total	79,0 (39,0-119)	69 (39-97)	10,0	58,5 (41-113,0)	52 (28-81)	6,5	0,021

Tabelul 4.5. Dinamica numărului eroziunilor, numărului fantelor articulare îngustate și a numărului total pe o perioada de 12 luni – MT și MT+SLZ

	Mono-terapie MT			Tratament combinat MT+SLZ			Fisher
Durata	Inițial	Peste 12 luni	Diferența mediana	Inițial	Peste 12 luni	Diferența mediana	
Manifestări radiologice							
Eroziuni	1,5	1,0	0,5	2,5	1,0	1,5	0,132
Îngustarea fantei articulare	58,0	53,0	5,0	54,5	46,5	8,0	0,264
Numărul total	56,0	50	6,0	58,5	52	6,5	0,188

4.4.2. Analiza factorilor capabili să influențeze eficacitatea tratamentului

În grupul de pacienți cu tripla biologică TOC au fost incluse 7 persoane de vârstă înaintată (60 de ani și mai mult, mediana 64 de ani) și 20 pacienți cu vârsta până la 60 de ani (mediana 47 de ani). Un efect însemnat al tratamentului s-a determinat la 5 din 7 pacienți (71,4%) de vârstă înaintată și la 11 din 20 (55%) pacienți mai tineri de 60 de ani.

Rezultate asemănătoare au fost obținute și la pacienții cu monoterapie MT sau terapie combinată MT+SLZ. În acest grup erau 14 pacienți senili (mediana 62 ani) și 13 pacienți cu vârsta până la 60 ani (mediana 52 ani). Efectul însemnat s-a determinat la 7 din 14 pacienți (50%) de vârstă înaintată și la 4 din 13 (30,8%) pacienți cu vârsta de până la 60 de ani. Deci, deosebiri semnificative la pacienții în vârstă sau adulți care se aflau la tratament cu mono-MT, bi-terapie MT+SLZ sau terapie biologică TOC nu s-au constatat.

4.4.3. Frecvența atingerii unei ameliorări semnificative în dependență de durata artritei reumatoide

În grupul cu terapie biologică TOC au fost 12 pacienți cu AR incipientă (durata <1 an, mediana 8,4 luni) și restul - cu AR manifestă (durata >1 an, mediana 48,0 luni). O ameliorare semnificativă s-a determinat la 9 (18%) pacienți cu AR incipientă și la 27 (54%) pacienți cu AR manifestă.

În grupul de pacienți cu monoterapie MT erau 10 pacienți cu AR incipientă (durata <1 an, mediana 11,4 luni), restul - cu AR manifestă (durata >1an, mediana 36,5 luni). Ameliorare conform criteriilor ACR50 s-a constatat la bolnavii cu AR inițială (8%) și manifestă (14%).

În grupul de pacienți cu terapie combinată MT+SLZ erau 8 pacienți cu AR incipientă (durata <1 an, mediana 10,7 luni) restul cu AR manifestă (durata >1an, mediana 39,4 luni). Ameliorare conform criteriilor ACR50 s-a constatat la bolnavii cu AR inițială (8%) și manifestă (14%).

În același timp, efect semnificativ (ACR50) s-a determinat la pacienții cu AR precoce cu terapie biologică TOC, mai frecvent (la 9 din 12, 75%) decât în grupurile de bolnavi cu AR cu monoterapie MT sau combinație MT+SLZ (la 4 și 5- 9,4% și 10,1% respectiv).

4.4.4. Frecvența ameliorării semnificative în dependență de viteza progresiei distrucției articulare

S-a determinat coeficientul distrucției prin raportul numărului de articulații la durată bolii la pacient. Mărima coeficientului de distrucție (KD) mai puțin de 50 se considera scăzut, iar mai mare de 50 – înalt (Sharp J, 2009).

La grupul cu tripla terapie un KD scăzut a fost determinat la 16 pacienți, la restul pacienților din acest grup el a fost determinat ca înalt. Efectul semnificativ al tratamentului (ACR> 50) s-a constatat la 11 din 16 (68,8%) pacienți cu KD jos și la 7 din 23 (30,43%) pacienți cu KD înalt (Fig. 4.2).

Alt tablou a fost obținut în grupurile de pacienți cu monoterapie. Astfel, în grupul cu monoterapie MT KD scăzut a fost determinat la 13 pacienți, iar înalt la 12 pacienți. Efect semnificativ de tratament (ACR>50) s-a stabilit la 6 din 13 (46,15%) pacienți cu KD mic și la 3 din 12 (41,66%) pacienți cu KD înalt (Figura 4.2).

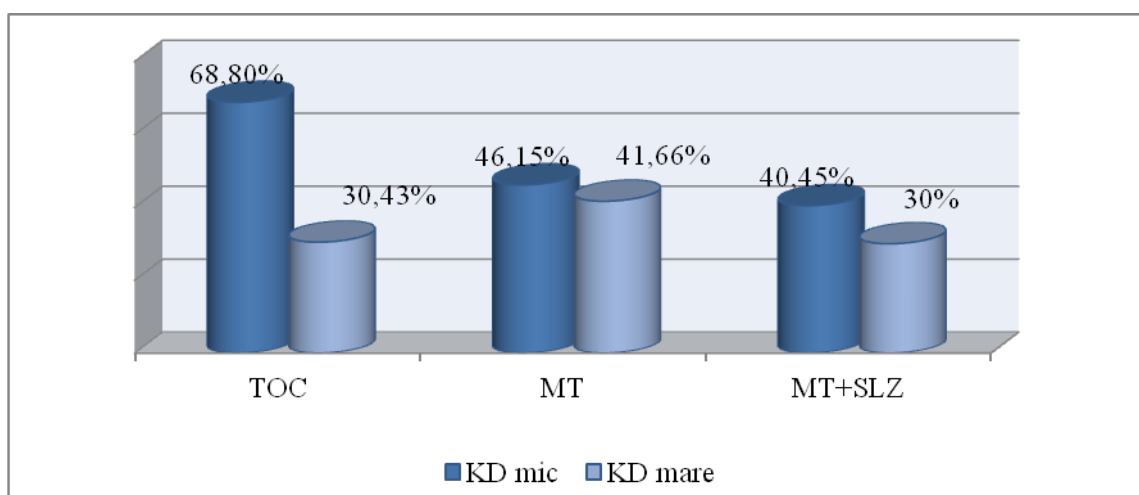


Fig. 4.4. Dinamica coeficientului de distrucție articulară (KD) în urma tratamentului administrat

În grupul pacienților cu tratament prin combinație MT+SLZ KD scăzut a fost determinat la 11 pacienți, iar înalt la 10 pacienți. Efect semnificativ de tratament ACR>50 s-a stabilit la 4 din 11 (40,45%) pacienți cu KD mic și la 3 din 10 (30%) pacienți cu KD înalt (Figura 4.2).

Astfel, frecvența obținerii unui efect semnificativ la tratament (ACR50) depinde de viteza progresării procesului distructiv articular.

4.5. Concluzii la capitolul 4

1. Remisiunea clinică ($DAS < 1,6$) la 12 luni de studiu a fost observată la pacienți care au administrat tratament biologic TOC mai frecvent (la 38%) comparativ cu pacienții care au primit doar MT (8%) sau MT+SLZ (10%), fiind semnificativ statistic ($p < 0,001$).
2. Criterii mai “stricte” pentru remisiunea clinică (ARA, 1981) au fost, de asemenea, în concordanță cu un număr mai mare de pacienți care au primit terapie biologică TOC (16%) decât MT monoterapie sau combinație MT+SLZ (8% și 10% corespunzător), diferențele și aici au fost semnificative ($p < 0,01$).
3. Rezultatele comparațiilor statistice ar putea afecta faptul că studiul nostru a inclus relativ puțini pacienți. Această limitare a fost din cauza dificultăților la colectarea pacienților, deoarece una din condițiile principale pentru includerea în studiul nostru a fost absența în trecut a folosirii adecvate a medicamentelor de bază utilizate în această cercetare, ce este rar în practică. Se pare semnificativ faptul că până la sfârșitul studiului, numărul mediu de articulații tumefiate în grupurile de tratament cu monoterapie MT și combinație MT+SLZ a fost de 4. Astfel, numărul relativ mic de articulații, rămase inflamate până la sfârșitul studiului, corespunde analizei eficacității adecvate a terapiei biologice cu TOC.
4. Analiza comparativă a progresiei semnelor radiologice de distrugere articulară la pacienții cu AR, tratați cu terapii diferite, a demonstrat diferențe semnificative în efectul tratamentului asupra progresiei radiologice de distrugere a articulațiilor (metoda de evaluare Sharp/van Heijde) spre 12 luni. În ambele grupuri de monoterapie MT sau combinație MT+SLZ în timpul perioadei de studiu contul mediu de eroziune a scăzut cu 1 punct, pe când în grupul cu terapie biologică TOC - cu 2 puncte. Paralel la 47,0% pacienți tratați cu terapie biologică TOC și numai la 33,3% tratați cu monoterapie MT sau combinație MT+SLZ ($p < 0,01$) nu a fost observată progresie de artrită erozivă.

5. TOLERANȚA COMPARATIVĂ A TRATAMENTULUI CU METOTREXAT, METOTREXAT CU SULFASALAZINĂ ȘI A TOCILIZUMABULUI

5.1. Evaluarea reacțiilor adverse aparente pe parcursul studiului

Reacții adverse (RA) s-au înregistrat în toate 3 grupuri, dar într-un număr diferit. Așa, în grupul de bolnavi cu terapie biologică TOC s-a determinat 39 RA, pe când la cei cu monoterapie MT – 65 RA, iar la cei cu combinație MT+SLZ – 77, cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$). RA legate de tratamentul studiat s-au determinat la 8 pacienți din grupul cu terapie biologică TOC (16%), la 12 (24%) pacienți cu monoterapie MT și la 16 (32%) bolnavi cu MT+SLZ. Astfel, legătura cu tratamentul a determinat prin studierea clinică individuală o toleranță net superioară a terapiei biologice TOC *versus* monoterapie MT sau combinație MT+SLZ. Toleranța la terapia biologică TOC s-a dovedit a fi mult mai bună decât la monoterapie cu MT sau MT+SLZ (Tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. Totalitatea generală a reacțiilor adverse în urma tratamentului administrat la pacienții incluși în studiu (%)

Indicii	MT (n=50)	MT+SLZ (n=50)	TOC (n=50)	P vs TOC
Nr. total al reacțiilor adverse (RA)	65	77	39	<0,001
Nr. bolnavilor cu RA	19 (38%)	24 (48%)	10 (20%)	<0,01
Nr. bolnavilor cu RA din tratamentul cercetat	12 (24%)	16 (32%)	8 (16%)	<0,01
Nr. bolnavilor cu RA severe	7 (14%)	9 (18%)	1 (2%)	<0,01
RA care au necesitat tratament suplimentar	12	16	5	<0,01
Nr. bolnavilor cu tratamentul anulat din cauza RA	9 (18%)	11 (22%)	5 (10%)	<0,01
Nr. bolnavilor la care tratamentul cercetat a fost anulat din cauza RA	7 (14%)	8 (16%)	1 (2%)	<0,01
Nr. bolnavilor la care a fost modificat tratamentul în urma RA	13 (26%)	11 (22%)	5 (10%)	<0,01

RA (inclusiv și greața în zilele de administrare a MT sau MT+SLZ) care nu au necesitat excluderea tratamentului în studiu s-au determinat în toate grupurile [la 5 (10%) pacienți cu terapie biologică TOC, la 9 (18%) pacienți cu monoterapie MT și la 11 (22%) cu MT+SLZ]. Cele mai frecvente reacții adverse erau din partea tractului gastrointestinal, hepatobiliare și infecții. RA din partea tractului gastrointestinal s-au constatat la 10 (20%) pacienți din grupul cu terapie biologică TOC, la 16 (32%) pacienți cu monoterapie MT și 19 (38%) cu MT+SLZ. La pacienții cu terapie biologică TOC ceva mai rar s-a înregistrat și greață. Dacă în loturile cu monoterapie MT sau MT+SLZ greața s-a înregistrat la 12 și 15 pacienți corespunzător, atunci în grupul cu terapie biologică TOC s-a întâlnit doar la 6 pacienți. La apariția grețurilor pacienților cu monoterapie MT li se administra acid folic câte 1-2 mg pe zi, cu excepția zilelor de administrare a MT. Intensitatea grețurilor scădea și pacienții combăteau RA. În două cazuri, la pacienții cu monoterapie MT, din cauza grețurilor intense s-a diminuat doza MT cu 2,5 mg pe săptămână.

RA hepatobiliare s-au înregistrat la 7 pacienți din grupul cu tripla terapie și la 23 cu monoterapie MT și 21 cu MT+SLZ. La majoritatea pacienților, RA sunt determinate de creșterea ALAT în sânge. La pacienții cu terapie biologică TOC, creșterea ALAT s-a determinat în 3 cazuri, în același timp creșterea asociată ALAT, ASAT și GGTP doar în 2 cazuri. În acest grup creșterea bilirubinei s-a înregistrat la 1 pacient (*Tabelul 5.2*). În același timp, la pacienții cu monoterapie cu MT, în 4 cazuri s-a constatat creșterea izolată ALAT și în 7 cazuri creșterea concomitentă a ALAT și ASAT. Iar la unul din acești pacienți s-a determinat creșterea și de bilirubină, iar la altul creșterea și de GGTP. La pacienții cu terapie combinată MT+SLZ, în 7 cazuri s-a constatat creșterea izolată ALAT și în 8 cazuri creșterea concomitentă a ALAT și ASAT. La 6 din acești pacienți s-a determinat și creșterea de bilirubină, iar la altul - și creșterea de GGTP. Creșterea transaminazelor, de mai mult de 2 ori depășind norma, s-a constatat la 5 pacienți cu terapia biologică TOC, la 4 pacienți cu monoterapie MT și la 7 cu MT+SLZ. În aceste cazuri, regimul de dozare a preparatelor nu a fost modificat. La tratamentul cu MT s-a adăugat acid folic în doză de 1-2 mg/24ore, cu excepția zilelor de administrare a MT. Peste 2 săptămâni s-a efectuat controlul biochimic al sângelui.

Creșterea ALAT cu depășirea de 2 ori a normei s-a constatat la 3 pacienți din grupul cu terapie biologică TOC, și la 7 pacienți cu monoterapie MT sau MT+SLZ. În aceste cazuri MT era exclus pentru 2 săptămâni. Decizia de a reintroduce MT în tratament se lua după controlul zilnic de laborator. Dacă se reintroducea MT doza era micșorată cu 2,5 mg decât cea anterioară (dar nu mai mică de 7,5 mg/săptămână). La tratament se adăuga acid folic în doză de 1-2 mg/24ore.

În toate cazurile, creșterea transaminazelor, cu excepția hepatitelor medicamentoase, a dus la administrarea acidului folic, iar în caz de necesitate, amânarea de scurtă durată a MT ducea la normalizarea ALAT în sânge.

Tabelul 5.2. Totalitatea generală a RA pe sisteme de organe în urma tratamentului administrat

Reacții adverse	MT (n=50)	MT+SLZ (n=50)	TOC (n=50)	P vs tripla terapie
Nr. RA din partea TGI, precum:				
greață	12	15	6	<0,001
diaree	4	2	2	
gastroduodenită acută	6	2	2	
ulcer duodenal	1	2	0	
Nr RA hepatobiliare:				
hepatită medicamentoasă,	13	15	3	<0,001
transaminaze mărite x2 ori,	4	7	3	
bilirubină marită x 2 ori	1	1	1	
Infecții:				
Pneumonie, TBC pulmonar,	4	3	1	<0,01
bronșită acută,	1			
otită acută, acutizarea otitei	2	3	1	
cronice,				
acutizarea pielonefritei cronice,	2		1	
herpes zoster, herpes simplex				
recidivant	3	3		
Hematologice:				
anemie Hb<110g/l,	1	4	2	0,023
leucopenie	1	2	1	
Amețeli, cefalee	2	3	1	<0,05
Calculi renali	-	-	1	<0,05
Reacții alergice	-	2	1	<0,01
Căderea parului	1	1	-	>0,05
Scădere în pondere	-	1	1	<0,05
Creșterea nivelului creatininei în ser	1	2	1	<0,05

Schimbarea de scurtă durată a regimului de dozare (nu mai mult de 2 săptămâni) în legătură cu RA a fost necesară la 3 (6%) pacienți cu terapie biologică TOC, la 8 (16%) pacienți cu monoterapie MT și 10 (20%) cu terapie combinată MT+SLZ. Modificarea de scurtă durată a regimului de administrare a tratamentului a fost necesar la pacienții cu grețuri, diaree, la creșterea transaminazelor, bilirubinei sau creatininei, în caz de acutizarea infecției cronice sau în ulcer duodenal.

Infecții s-au înregistrat la 3 (6%) pacienți din grupul cu terapie biologică TOC, la 12 (24%) pacienți cu monoterapie MT și la 9 (18%) cu MT+SLZ. La pacienții cu terapie biologică TOC s-au determinat următoarele infecții: acutizarea otitei cronice, acutizarea pielonefritei cronice. Aceste infecții nu au fost grave, au fost tratate cu antibiotice pe o durată de 7-14 zile, și nu au necesitat sistarea pacienților din cadrul cercetării.

La bolnavii cu monoterapie MT sau combinată MT+SLZ s-au constatat următoarele infecții: pneumonie, bronșită acută, otită purulentă, herpes simplex recidivant. Pneumonia și bronșita acută au apărut la pacienți în prima lună de cercetare. Pe fondalul de tratamentului cu antibiotice aceste patologii s-au vindecat. La pacienții cu herpes zoster recidivant s-a administrat aciclovir, MT sau MT+SLZ au fost amânate, în administrarea lor în continuare recidivele herpesului au încetat. Infecția căilor respiratorii superioare nu a fost severă. Pacienții au primit antibiotice 5-7 zile. MT sau MT+SLZ au fost anulate pe o perioadă de 2 săptămâni. După întrerupere, doza MT a fost scăzută - într-un caz de la 15 mg până la 12,5 mg pe săptămână, în altul - de la 12,5 mg până la 10 mg.

Au fost evidențiate cazuri unice de reacții adverse hematologice. Acestea au fost urmărite la 3 (6%) din pacienți, cărora li s-a administrat terapie biologică TOC, și la 2 pacienți (4%) care au primit monoterapie cu MT și la 6 (12%) pacienți cu MT+SLZ (cu diferențe statistice semnificative după metoda dubla Fisher 0,002). În grupul unde s-a administrat terapie biologică TOC au fost depistate 2 cazuri de anemie și un caz de leucopenie. Doi pacienți au dezvoltat anemie ușoară ($Hb=80g/l$ și $86g/l$) și leucopenie ($L=2,8 \times 10^9/l$). Tot în aceste 2 cazuri terapie biologică TOC s-a anulat timp de 2 săptămâni, între timp la acești pacienți era colectat sânge și monitorizată în evoluție hemoleucograma, care a prezentat o dinamică pozitivă în privința indicilor de Hb și leucocite. Tratamentul ulterior a fost preluat fără scăderea dozei. La pacientul cu anemia ușoară izolată ($Hb=100g/l$), doza de MT a fost micșorată cu 2,5 mg/săptămână și nu a fost crescută cu mai mult de 10 mg/săptămână; doza de MT în combinația MT+SLZ a fost micșorată până la 10mg/săptămână timp de 2 săptămâni; suplimentar a fost indicat acid folic în doze majore. În grupurile pacienților cu monoterapie MT sau MT+SLZ au fost evidențiate 3 cazuri de leucopenie ($L \approx 2,8 \times 10^9/l$). În acest caz MT sau MT+SLZ au fost anulate dozele de MT

timp de 2 săptămâni. Analizele efectuate ulterior au evidențiat o dinamică pozitivă în formula leucocitară. La reluarea tratamentului cu MT dozele au fost micșorate. Suplimentar în tratament s-a introdus acid folic 2mg/24h (excepție o făceau zilele când se administra MT). Toate reacțiile adverse hematologice au fost tranzitorii și nici într-un caz nu au persistat la întreruperea tratamentului.

Un pacient care a administrat terapie biologică TOC și trei care administrau monoterapie MT și MT+SLZ au semnalat creșterea creatininei (de la 110-112 mmol/l). În aceste cazuri doza de MT s-a micșorat cu 2,5-5 mg/săptămână (dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână), și la fiecare 2 săptămâni se efectuau analizele de laborator pentru observarea nivelului de creatinină. La toți bolnavii cu creșterea nivelului de creatinină în sânge, pe parcurs, modificările patologice au revenit la normal.

Reacțiile adverse care au cauzat întreruperea tratamentului au fost evidențiate la 4 pacienți, supuși terapiei biologice TOC, la 7 bolnavi care erau cu monoterapie MT și la 8 cu MT+SLZ (diferențele sunt semnificative, $p=0,031$, metoda dubla Fisher). Acestea au inclus toate RA, excepție făcând ulcerul duodenal și încă 6 cazuri de RA, care nu se includeau în grupul reacțiilor adverse severe, ce s-au urmărit la 2 pacienți cu monoterapie cu MT [(herpes simplex recidivant ($n=1$) și bronșită acută ($n=1$)], 4 pacienți care au administrat terapie combinată [erupții alergice la LF ($n=1$), formare de calcul renal ($n=1$), distrofia retinei ($n=1$)].

Reacții adverse severe s-au evidențiat la 1 pacient (2%), care a administrat terapie biologică TOC; la 7 (14%) pacienți cu monoterapie MT și la 9 (18%) cu MT+SLZ (diferențele fiind semnificative, $p=0,046$, metoda dubla Fisher). În grupul pacienților cu administrarea de terapie biologică TOC a fost relevată distrofia retinei. În grupul pacienților cu administrarea monoterapiei cu MT sau MT+SLZ s-au evidențiat următoarele RA severe: limfom malign, cancer stomacal și pulmonar, hepatită medicamentoasă, pneumonie, otită purulentă, care a necesitat spitalizarea, herpes zoster și fractura colului femural și tasare de vertebre (*Tabelul 5.3*). Toate RA severe sus menționate, cu excepția: cancerului gastric și pulmonar, fractura de col femural și tasarea de vertebre – s-au considerat a fi cauzate de terapia biologică TOC. Toți pacienții cu RA severe, cu excepția celui pacient cu ulcer duodenal, au fost excluși din studiu. Ulcerul duodenal s-a cicatrizat în decurs de 10 zile, timp în care s-a sistat tratamentul, adică 2 săptămâni, cât prevede protocolul de studiu.

La o pacientă cu AR seropozitivă s-a dezvoltat hepatită medicamentoasă (vechimea bolii un an, st. radiologic III, activitatea gr. III, IFA III). Peste 9 luni de la investigații și inițierea tratamentului cu MT în doză de 10 mg/săptămână, la pacientă au apărut nauseea, dureri în regiunea hipocondrului drept. Obiectiv s-au evidențiat: ictericitatea sclerilor, palatului moale și a tegumentelor, ficatul ușor crescut în volum, creșterea ALAT în sânge până la 480 UN/l și a

ASAT 570 UN/l, bilirubina totală era până la 30,0 mmol/l, directă 7,1 mmol/l. Marcherii hepatitelor virale B și C nu au fost depistați. După anularea MT și indicarea tratamentului suplimentar (dietă, vitaminoterapie, hepatoprotectoare) durerea de sub rebordul costal și ictericitatea tegumentelor au dispărut, dimensiunile ficatului, nivelul transaminazelor și a bilirubinei s-au normalizat. Pacienta a fost exclusă din studiu, ca terapie de bază rămânând sulfasalazina.

Pneumonie acută pe stânga în lobul pulmonar inferior s-a dezvoltat la o pacientă cu AR seropozitivă (vechimea bolii 4 ani, st. radiologic III, activitatea gr. III, IFA III). Pneumonia s-a dezvoltat în prima lună de cercetări pe fundalul terapiei cu MT+SLZ. MT s-a anulat (pe fondal de antibioticoterapie pacienta s-a tratat complet și a fost exclusă din lotul pacienților cercetați). După sfârșitul tratamentului, pacienta a reluat tratamentul medicamentos cu MT, iar alte reacții adverse nu s-au mai dezvoltat.

Cu otită purulentă a fost internată o pacientei cu AR seropozitivă (vechimea bolii 1,5 ani, st. radiologic III, activitatea gr. III, IFA II). Otita s-a dezvoltat după 12 luni de tratament cu MT+SLZ și prednisolon cu doza nictimerală de 5 mg. MT s-a anulat și otita a fost tratată în mod conservativ.

Peste 9 luni din cadrul cercetării, pe fondal de terapie cu MT+SLZ și metilprednisolon (2 mg/24 h), o pacientă cu AR seropozitivă (vechimea bolii 2 ani, st. radiologic III, activitatea gr. III, IFA II) a dezvoltat Herpes zoster. Pacienta a fost exclusă din studiu, simptomele acestei patologii au regresat, iar bolnava a rămas pe terapie cu MT+SLZ.

Suplimentar reacțiilor adverse, care au apărut în legătură cu studierea terapiei date, la pacienții cu monoterapie de MT sau MT+SLZ au mai fost evidențiate patru reacții adverse grave: tuberculoză pulmonară infiltrativă, ulcer duodenal, cancer gastric și pulmonar, pe când la pacienții cu terapie biologică TOC a fost semnalată o singură reacție adversă gravă: distrofia retinei.

Tuberculoză pulmonară infiltrativă al lobului pulmonar superior stâng s-a dezvoltat la o pacientă cu AR seropozitivă (vechimea bolii de 10 luni, st. radiologic II, activitatea gr. III, noduli reumatoizi, IFA III). În timpul examinărilor, până a fi inclusă în tratament, au fost depistate afectări multiple ale articulațiilor, inclusiv radio-carpale bilateral și articulațiile mici ale mâinii și plantelor (NAD 36, NAT 10), prezent nodul subcutanat la nivelul articulației cotului stâng. DAS28 4,7; VSH 32mm/h; FR 1:160; Leucocite $4,2 \times 10^9/l$. Inițial nu au fost prezente acuze din partea sistemului respirator și modificări radiologice. În rezultatul randomizării studiului, pacienta administra terapia cu MT, suplimentar s-a administrat nimesulid (200 mg/zi). Peste 10 luni de la inițierea tratamentului în cadrul examenului planic repetat la radiografia pulmonară s-a depistat tuberculoză infiltrativă al lobului pulmonar superior stâng (mycobacteria tuberculosis în

sputa bolnavei nu a fost depistată). În această perioadă de timp pacienta avea evoluție pozitivă în privința AR. Tratamentul ulterior s-a anulat, pacienta a fost internată în clinică specializată, pentru tratamentul specific al tuberculozei.

La o pacienta cu AR seropozitivă (vechimea bolii 4 luni, st. radiologic II, activitatea gr. II, IFA III) s-a dezvoltat ulcer duodenal. Până la includere în studiu, pacienta timp de 3 luni a administrat diclofenac (150 mg/zi). Inițial, în cadrul screening-ului, până la inițierea terapiei, acuze din partea TGI nu prezenta, iar modificări endoscopice la FGDS nu s-au evidențiat. Ulcerul duodenal a fost depistat peste 9 luni de la inițierea tratamentului cu MT, în timpul examenului suplimentar endoscopic, când la pacientă au apărut dureri epigastrice, inclusiv în timpul nopții, și dureri caracteristice. Pe parcurs pacienta administra diclofenac 50g, 2-3 ori/săptămână. Pe fundal de tratament antiulceros specific, ulcerul s-a cicatrizat timp de 10 zile. Tratamentul studiat a fost între timp întrerupt timp de 10 zile și reluat cu efect pozitiv ulterior timp de 4 ani. AINS nu a mai fost administrat, iar recidive de ulcer nu au mai avut loc.

Tabelul 5.3. Reacțiile adverse grave dezvoltate în urma tratamentului administrat

Reacții adverse	MT (n=50)	MT+SLZ (n=50)	TOC (n=50)	P
Distrofia retinei	2	-	1	0,01
Dermatita	1	3	-	0,01
Limfomul	1	2	-	0,01
Cancer gastric	1	-	-	0,01
Cancer pulmonar	-	1	-	0,01
Fractura de col femural	-	1	-	0,01
Fractură tasare vertebrală	-	2	-	0,01
TBC pulmonar	1	-	-	0,01
Ulcer gastric	1	-	-	0,01

Limfomul limfoblastic cu celule mari, cu afectarea ganglionilor limfatici axilari, s-a dezvoltat la o bolnavă cu, AR seropozitivă (vechimea bolii un an, st. radiologic II, activitatea gr. III, noduli reumatoizi, IFA III). Limfomul a fost diagnosticat peste 18 luni de la inițierea tratamentului și includerea în studiu, doza de MT administrată era de 10 mg/săptămână (Tabelul 5.3). Pacienta a decedat de limfom peste 1,5 ani de la stabilirea diagnosticului acestei patologii.

La o pacientă cu AR seropozitivă (vechimea bolii 1 an, st. radiologic II, activitatea gr. III, IFA III) a fost evidențiat adenocarcinomul porțiunii antrale a stomacului. Cancerul gastric a fost

depistat peste 12 luni de la inițierea terapiei cercetate, în timpul gastroscopiei, care a fost făcută în legătură cu apariția senzației de greață și dureri epigastrale. Până la inițierea tratamentului studiat, nu au fost date obiective, care ar fi evidențiat afectarea stomacului. Pacientul a decedat peste 2 ani, după stabilirea diagnosticului de cancer.

Traumatism în condiții casnice cu fractura colului femural a fost produs la o pacientă cu AR seropozitivă (vechimea bolii 2 ani, st. radiologic III, activitatea gr. III, IFA III); patologii concomitente: hipertensiune arterială. Fractura s-a produs peste 11 luni de la inițierea terapiei cu MT+SLZ și metilprednisolon (4 mg/24 h). Până la inițierea tratamentului studiat date obiective cu privire la osteoporoză erau neconcludente, în anamneză fracturi nu a avut, osteodensitometria până la inițierea tratamentului cercetat nu a prezentat date patologice, la fel, i s-a recomandat supliment de calciu-D₃ și alendronat 70 mg săptămânal. Bolnavei i s-a efectuat tratament chirurgical, după care a preluat tratamentul cu MT+SLZ, având efect benefic.

Astfel, timp de 12 luni de cercetări reacții adverse au fost prezente la 10 pacienți (20%) cu terapie biologică TOC, pe când în monoterapie la 19 (38%) pacienți cu MT și 24 (48%) cu MT+SLZ (diferențele sunt statistic semnificative, $p=0,029$, metoda dubla Fisher). Din lotul de studiu inițial au fost excluși 4 pacienți (8%) cu terapie biologică TOC, 7 (14%) cu monoterapie MT și 9 (18%) pacienți cu combinație MT+SLZ, datorita reacțiilor adverse grave (diferențele sunt semnificative, $p=0,046$, metoda dubla Fisher). Și încă o pacientă, după finalizarea tratamentului cu durată de 12 de luni, a dezvoltat gastroduodenită, în rezultat a fost exclusă din lotul de pacienți cercetați.

În studiul dat au fost evidențiate preponderent reacții adverse timpurii (dezvoltate pe parcursul primelor 6 luni). În grupul de studiu cu terapie biologică TOC s-au înregistrat 25 de cazuri de RA timpurii și 10 tardive. În grupul de studiu cu monoterapie de MT sau combinație MT+SLZ s-au înregistrat 32 de cazuri timpurii și 9 tardive de RA.

În concluzie, menționăm diferențele semnificative în numărul RA la diferite metode de tratament. Un decalaj semnificativ a fost înregistrat în numărul și gravitatea RA la cele 2 loturi de pacienți cercetați în chimioterapeutice clasice MT și MT+SLZ, necesitând abandonarea definitivă a tratamentului sau sistarea acestuia pe o anumită perioadă, pentru revederea dozelor administrate în cadrul monoterapiei MT sau MT+SLZ, pe când terapia biologică TOC a prezentat indici superiori la toleranță.

5.2. Evaluarea pacienților grupului de tratament biologic prin Tocilizumab

Din cei 50 de pacienți randomizați cu terapie biologică TOC au finalizat tratamentul definitiv în cadrul studiului 50 de pacienți, 14 (28%) sunt la tratament continuu. În rezultatul actualului studiu, (finalizat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare 12 luni, minim – 6

luni, la 13 din 14 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: 6 bolnavi cu remisiune, 6 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR.

Remisiunea precoce persistentă obținută medicamentos s-a evidențiat la o pacientă timp de 1,5 ani, la 3 pacienți timp de 2 ani, la o altă pacientă – 2,5 ani, la un bolnav – 3,5 ani. La 5 din 6 pacienți ai acestui lot s-a determinat un debut precoce al AR (în mediu boala a persistat 0,69 ani). Încă la 6 pacienți pe parcurs la 0,5 – 2 ani de evidență medicală au persistat efectele pozitive obținute, constituind îmbunătățire pentru ACR50, iar la un pacient ACR20, a fost stabil (acest pacient a schimbat ulterior terapia biologică TOC pe LF).

Efectul obținut către sfârșitul terapiei biologice TOC s-a micșorat doar la un pacient (tratamentul studiat a fost schimbat pe tratament DMARD LF).

În rezultatul evidenței pacienților care au finalizat terapie biologică TOC, după abandonarea tratamentului RA nu au fost înregistrate. În cadrul reacțiilor adverse tardive au fost înregistrate la 2 pacienți creșterea transaminazelor din ser nu mai mult de 2 ori, față de valorile normale și anemie cu Hb nu mai joasă de 100g/l, iar la 4 pacienți au fost înregistrate infecții respiratorii virale acute.

De asemenea, au fost supravegheați 8 bolnavi la care terapia biologică TOC a fost schimbată chiar după finalizarea tratamentului dat, sau la terminarea studiului propriu-zis, dar nu mai înainte de 9 luni de cercetări, adică la etapa când concluziile preventive puteau fi stabilite.

Doi pacienți (unul cu îmbunătățirea efectului cu 50% și al doilea cu 20%) cu terapie combinată MT+SLZ a fost schimbați la LF. Cauza de anulare a MT+SLZ la acești pacienți a fost prezența micronefrolitiazii, obiectivizată prin USG (acești bolnavi la inițierea tratamentului studiat deja prezentau patologie renourinară menționată anterior). La o pacientă s-a dezvoltat o hematurie neînsemnată. Pe parcursul următoarelor 6-12 luni de evidență, cu trecerea de la terapie combinată la monoterapie, s-a evidențiat scăderea progresivă a modificărilor patologice suplimentare, anterior menționate (la un pacient – la ACR50 s-a menținut efectul benefic, iar la altul la ACR20). Creșterea în volum a calculului renal s-a depistat la o singură pacientă, în consecința terapiei combinate fiind sistată.

La o pacientă cu îmbunătățirea stării după criteriile ACR50, MT+SLZ a fost abandonată, din cauza prezenței anemiei (Hb 80g/l) și a continuat administrarea doar a SLZ. Nivelul Hb pe parcurs s-a ridicat, iar efectul obținut nu s-a modificat în următoarele 12 luni de evidență.

O pacientă a obținut remisiune clinică, după 12 de luni de tratament, și a fost necesară sistarea MT din cauza apariției gastroduodenitei acute (doza MT a fost micșorată de la 15 mg până la 10 mg pe săptămână). După tratarea gastroduodenitei și trecerea pacientului la MT, ca monoterapie, peste 3 luni au apărut artralgiile, după care s-a reinițiat.

Pacienta care a dezvoltat distrofie retiniană după 9 luni de tratament și pozitivarea efectelor în 20%, tripla terapie a fost schimbată cu SLZ monoterapie. Peste 3 luni de administrare de SLZ efectul obținut s-a menținut.

Pacienta cu TBC pulmonară, agravată de MT (a fost evidențiată însănătoșire cu ACR50), după tratarea TBC-lui i s-a recomandat continuarea tratamentului cu sulfsalazină.

O pacientă care a finalizat tratamentul cu îmbunătățire de ACR20, terapia biologică TOC a fost schimbată cu MT, doza de administrare fiind de 10 mg/săptămână i/m, însă creșterea dozei și schimbarea modului de administrare a preparatului nu a condus la efectul scontat (fiind examinat peste 3 luni de monoterapie).

La doi pacienți, datorită tratamentului timp de 9 și respectiv 12 luni, terapia biologică TOC a fost substituită cu tratament în monoterapie MT. Primul caz a fost obținut efect pozitiv de ACR20, iar în celălalt caz MT a fost fără efect.

Patru pacienți au fost excluși din studiu peste 9 luni de cercetări din cauza RA, iar 5 pacienți au fost excluși din studiu la diferiți termeni de tratament din cauza încălcărilor de regulament al protocolului de cercetare.

5.3. Evaluarea pacienților grupului tratamentului prin monoterapie cu Metotrexat

Din cei 50 de pacienți randomizați la monoterapie cu MT au finalizat tratamentul definitiv din cadrul studiului 50 de pacienți, iar 12 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (la moment deținem informație doar despre acești 12 pacienți). În rezultatul actualului studiu (încheiat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare 12 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 4 ani), la 10 din 12 bolnavi efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 4,5 ani), 4 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 3 până la 12 luni), iar la 5 bolnavi - ACR20 de ameliorare. Efectul obținut către sfârșitul studiului, pe fondalul de monoterapie MT, este următorul s-a micșorat activitatea bolii la doi pacienți (inițial fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

La examenul pacienților după terminarea tratamentului cu MT, RA ulterioare nu au fost înregistrate. RA tardive au fost înregistrate la 4 pacienți (creșterea transaminazelor din ser nu mai mult de 2 ori) și 3 cazuri înregistrate de infecții respiratorii virale acute și un pacient cu bronșită acută.

La două paciente s-a relevat insuficiența monoterapiei cu MT (20% de însănătoșire conform criteriilor ACR), iar tratamentul a fost suplimentat cu SLZ. În combinarea acestor două preparate s-a evidențiat îmbunătățirea efectului cu 50% după ACR (fiind la evidență timp de 6-12 luni).

Șaptesprezece pacienți nu au terminat monoterapia cu MT inițiată, din cauza reacțiilor adverse dezvoltate peste 9 luni de tratament. La două le-a fost schimbată terapia medicamentoasă cu administrarea de sulfasalazină. O pacientă a fost exclusă din studiu din cauza dezvoltării hepatitei medicamentoase (cu 50% de efect pozitiv), iar pe fondal de tratament cu sulfasalazină a fost prezent 20% de efect pozitiv conform ACR (ultima reevaluare fiind după 18 luni din cadrul acestui studiu). La un pacient cu anularea MT după 17 luni de studiu și ACR50 efect pozitiv la acel moment, din cauza herpesului recidivant a fost modificat tratamentul, fiind administrată sulfasalazină, însă efectul pozitiv nu a fost prezent (fiind la supraveghere suplimentar 4 luni).

O pacientă a fost exclusă din studiul la stadiile timpurii din cauza RA, și anume, herpes zoster, a avut efect pozitiv de ACR50, a fost modificat pe tratament cu SLZ și efectul obținut de ACR50 s-a menținut pe parcursul următoarelor 12 luni de evidență.

Trei paciente au fost excluse din studiu timpuriu din cauza monoterapiei neefective cu MT timp de 9 luni. Dintre care la doi bolnavi tratamentul cu MT a fost abandonat peste 15 și respectiv 18 luni de tratament cu MT, a fost schimbat cu LF, care de asemenea a fost neefectiv (fiind la evidență 3 și respectiv 4 luni), ulterior cu administrare de tocilizumab 4 mg/kg/corp cu efect pozitiv ACR50. După 12 luni de tratament studiat încă un pacient a fost exclus din studiu, i s-a indicat LF+SLF (la reevaluarea pacientului peste 3 luni, efectul pozitiv nu s-a semnalat).

Cinci paciente nu au finalizat tratamentul studiat și au fost excluse din studiu, din cauza RA grave (cancer gastric, limfom malign, fractura colului femural, pneumonie, otită purulentă).

Așadar, au fost acumulate doar 50 de paciente care au continuat administrarea monoterapiei MT la terminarea studiului (de la 3 luni până la 2 ani), efectul dorit atins a fost menținut la 13 bolnavi (26%), iar din 12 pacienți care au administrat monoterapia cu MT (de la 3 luni până la 4 ani) – 7 bolnavi (14%). Toleranța ambelor tratamente a fost bună. Efectul s-a micșorat doar la o pacientă, care a continuat terapia combinată și la doi pacienți cu monoterapie MT.

5.4. Evaluarea pacienților grupului tratamentului combinat prin Metotrexat și Sulfasalazină

Din cei 50 de pacienți randomizați la tratament combinat cu MT+SLZ au finalizat tratamentul definitiv din cadrul studiului 50 de pacienți, iar 9 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (la moment deținem informație doar despre acești 9 pacienți). În rezultatul actualului studiu (terminat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare 12 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 2,8 ani), la 6 din 9 bolnavi efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 2,7 ani) și 5 bolnavi cu ameliorare, doi pacienți prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 2 până la 14 luni), iar la 3 bolnavi ACR20 de ameliorare.

Efectul obținut către sfârșitul studiului, pe fondalul de tratament combinat cu MT+SLZ este următorul: s-a micșorat activitatea bolii la cinci pacienți (inițial fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

La examenul pacienților după finalizarea tratamentului combinat cu MT+SLZ au fost înregistrate reacții adverse ulterioare manifestate prin hepatită toxică medicamentoasă și anemie. RA tardive au fost înregistrate la 4 pacienți (creșterea transaminazelor din ser mai mult de 2 ori față de valorile normale) și 3 pacienți cu bronșită acută și unul cu pneumonii recidivante.

La două paciente s-a relevat insuficiența tratamentului combinat cu MT+SLZ (20% de însănătoșire conform criteriilor ACR), iar tratamentul a fost schimbat cu LF și s-a evidențiat îmbunătățirea efectului cu 50% după ACR (fiind la evidență timp de 6-12 luni).

Douăzeci și trei de paciente nu au sfârșit tratamentul combinat cu MT+SLZ din cauza reacțiilor adverse dezvoltate peste 9 luni de tratament. La două din ele li s-au schimbat terapia medicamentoasă cu administrarea de SLZ sau LF Wob, la cinci s-a început tratamentul cu tocilizumab 4 mg/kg/corp. O pacientă a fost exclusă din studiu din cauza dezvoltării hepatitei medicamentoase (cu ACR50 efect pozitiv), iar pe fondalul de tratament cu SLZ a fost prezent efect pozitiv conform ACR20 (ultima reevaluare fiind după 12 luni din cadrul acestui studiu). La trei paciente cu anularea MT+SLZ după 12 luni de studiu și ACR50 efect pozitiv la acel moment, din cauza herpesului recidivant a fost modificat tratamentul, fiind administrată SLZ cu prezența îmbunătățirii conform ACR20, fiind la supraveghere suplimentar 8 luni.

Trei paciente au fost excluse din studiu la stadiile timpurii din cauza RA, și anume, herpes zoster, a avut efect pozitiv de ACR50, a fost schimbat pe tratament cu SLZ și AINS, iar efectul obținut de ACR20 s-a menținut pe parcursul următoarelor 12 luni de evidență.

Două paciente au fost excluse din studiu timpuriu, din cauza terapiei combinate cu MT+SLZ neefective timp de 9 luni. La o bolnavă tratamentul cu MT a fost abandonat peste 6 luni de tratament și s-a modificat cu administrarea de tocilizumab 4 mg/kg/corp cu efect pozitiv ACR50. O altă pacientă a fost exclusă din studiu după 9 luni de tratament studiat, i s-a indicat asocierea de MT și tocilizumab 4 mg/kg/corp cu efect pozitiv ACR50 (la reevaluarea pacientei peste 3 luni).

Șapte paciente nu au finalizat tratamentul studiat și au fost excluse din studiu, din cauza reacțiilor adverse grave (cancer pulmonar, limfom malign, fractura colului femural, fractură prin tasare a vertebrelor, pneumonie, otită purulentă, agranulocitoză).

5.6. Concluzii la capitolul 5

1. Terapia biologică cu TOC a demonstrat o mai mare eficacitate pentru îmbunătățirea calității vieții comparativ cu monoterapia MT sau tratamentul combinat MT+SLZ, astfel, la grupul cu terapie biologică indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0, iar în grupul cu monoterapie MT sau MT+SLZ – de la 2,0 și 2,5 până la 1,0 puncte ($p < 0,005$). Reducerea scorurilor radiologice de afectare articulară a fost mai semnificativă pentru grupul cu terapie biologică TOC (KD jos la 68,8% pacienți) comparativ cu monoterapie MT (KD jos la 46,15% pacienți, $p < 0,01$) și terapia combinată MT+SLZ (KD jos la 45,45% pacienți).
2. Suportarea terapiei biologice TOC a fost în totalitate mult mai bună și semnificativ s-a deosebit de suportarea monoterapiei cu MT sau terapiei combinate MT+SLZ. Frecvența reacțiilor adverse ce au necesitat întreruperea tratamentului a fost neînsemnată la bolnavii care au primit terapie biologică (4% pacienți), cu o rată semnificativ mai mare în grupul cu monoterapie MT (14%) și terapie combinată MT+SLZ (16%) ($p < 0,05$).

6. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

6.1. Analiza expresiilor clinice ale tratamentului cercetat

Artrita reumatoidă se consemnează printre maladiile cele mai enigmatice și cu un redutabil potențial invalidizant. Ca incidență, ea se plasează pe primele poziții în structura totală a maladiilor inflamatorii articulare și se constituie într-o problemă de importantă valență medico-socială nu doar pentru extincția majoră, ci în primul rând prin suferința enormă ce o provoacă celor afectați și prin invalidizarea lor precoce.

Data fiind faptului că etiologia este incertă, terapia acestei maladii a fost întotdeauna de caracter empiric și orientată spre suprimarea nespecifică a procesului inflamator. Succese curative palpabile s-au reușit grație aplicării combinate a remediilor biologice patogenetice cu preparatele DMARD tradiționale. Cu toate cele apreciate pentru efectul a numeroase remedii medicamentoase aplicate cu acest scop, în multiple cazuri terapia nu realizează efectul scontat, iar maladia progresează și invalidizează bolnavul.

Patogenia AR se revizuieste în permanență și la fiecare etapă de studiu în prim-plan se impun concepții divergente asupra acestei probleme. În particular și implicarea citokinică în dezvoltarea și întreținerea procesului inflamator din AR a fost examinată ca potențial de diferite grupuri de exploratori.

Studiul nostru este primul din țară consacrat analizei comparative de eficacitate și toleranței a terapiei biologice prin Tocilizumab și monoterapie cu MT sau tratament combinat MT+SLZ la pacienții cu AR. Pentru terapia de asociere, au fost alese două medicamente cele mai frecvent utilizate în tratamentul de bază al AR [127]. Ca un tratament comparativ a fost utilizat MT în monoterapie, care este considerat unul dintre cele mai efective remedii anti-reumatice [128]. În scopul de a obține un efect terapeutic maxim, la toți pacienții s-a crescut treptat doza de MT (până la un maxim care se tolera satisfăcător). Până la sfârșitul studiului doza medie de MT în grupurile studiate de pacienți au fost comparabile și au constituit 12,5-15 mg pe săptămână.

Pentru realizarea studiului și satisfacerea obiectivelor propuse am selectat un lot de pacienți, cu diagnosticul de AR, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic EULAR (2010). Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican, secția artrologie, în perioada anilor 2013-2016. Pentru acest studiu au fost selectați 150 de paciente cu forma activă de AR, toate seropozitive, cu forma "clasică" de AR, care anterior nu au primit medicamente de fond DMARD tradiționale sau biologice. Aceasta a fost populația de bază a pacienților cu AR, care au constat din femei (100%) cu vârsta medie de 55,5±9,8 ani. Majoritatea pacientelor au avut o activitate înaltă (III) a bolii (indicele mediu DAS28 4,69).

Separarea în trei grupuri de tratament a fost efectuată folosind metodologia de randomizare. Metoda aplicată de randomizare corespundea principiului complet ocazional al tratamentului. La începutul studiului, toate grupurile de tratament au fost comparabile după toți indicii clinici principali și demografici. Astfel, în grupurile cu terapie biologică prin TOC și monoterapie MT sau MT+SLZ au fost omogene conform vârstei medii, iar durata medie a bolii – 4,0 ani. În grupurile de tratament 100% pacienți au fost seropozitivi pentru FR și anticorpii anti-CCP și 35,33% dintre pacienți au avut semne extraarticulare de boală. Gradul major de activitate a bolii exprimat prin DAS28 a fost determinat la 90% printre pacienții din grupul cu terapie biologică TOC și la 93,4% din grupul cu monoterapie MT și MT+SLZ. Al IV-lea stadiu radiologic a determinat o pondere relativ mică, majoritatea pacienților aflându-se în stadiul II și III al bolii. Clasa funcțională II de incapacitate funcțională articulară a înregistrat ponderea cea mai semnificativă printre pacienții din toate grupurile de tratament. În grupul cu terapie biologică au fost mai mulți (nesemnificativ statistic) pacienți cu durata bolii de 1 an (43,3% și respectiv, 30% pacienți). În acest sens, am evaluat o diferență posibilă între frecvența de realizare a criteriului de bază a eficacității la pacienții cu durate diferite de AR, însă în rezultatul studiului efectuat el nu a fost depistat.

Este dovedit, că AR este o boala polietiológică și presupune implicații plurifactoriale [76,77]. Printre factorii care declanșează boala se evidențiază cei infecțioși, urmează predispoziția ereditară, statutul hormonal etc. În ordine descrescândă se mai pot cita și o serie de alte circumstanțe ce suscită maladia: suprarăcirea, stresul psihoafectiv acut, stresul cronic, acutizarea focarelor de infecții cronice, infecțiile acute, amigdalitele. Printre alți factori semnalati de bolnavele cercetate de noi am înregistrat și evenimente adverse, ca nașterile dificile, avorturile, menopauza, insolația, traumatismele și intervenția chirurgicală.

Pornind de la obiectivele pe care ni le-am propus în această direcție și având drept scop final soluționarea acestora, am supus grupul de studiu al pacientelor unor examinări suplimentare. În studiul nostru, ca principal criteriu (obiectiv final principal) al eficacității a fost ales frecvența de realizare durabilă (în timpul ultimelor 12 luni, de la 9 până la 12 luni ale studiului) a unei îmbunătățiri semnificative (nu mai puțin de 50% după criteriile de ACR) în absența reacțiilor adverse, care ar induce anularea medicației cercetate. Acesta distinge studiul nostru de la multe altele, în care, de obicei, principalul criteriu pentru eficacitate este mai puțin semnificativ (20% ameliorare conform criteriilor ACR), bazându-se pe rezultatul tratamentului clinic și nu se iau în considerare durabilitatea acestuia [34]. Aprecierea rezultatelor de terapie de la 9 luni a studiului a fost aleasă datorită faptului că din acest moment, aparent, au început să se manifeste pe deplin efectele dozelor de MT și combinației MT+SLZ.

Eficacitatea tratamentului a fost efectuată în baza tratamentului recomandat. Pentru a efectua analiza de bază, am selectat toți pacienții randomizați în studiu care au primit un tratament stabilit în timp de cel puțin 3 luni, la care au fost obținute date pentru evaluarea eficacității. La pacientele care au abandonat studiul timpuriu (după 3 luni), ultimele rezultate raportate de evaluare a eficacității s-au anulat la toate etapele ulterioare de evaluare și au fost incluse paciente noi. Pentru analiza deplină (de confirmare), am selectat doar acei pacienți care au finalizat studiul fără încălcări ale protocolului elaborat de tratament.

Această abordare a analizei de eficacitate permite o evaluare mai exactă a rezultatelor obținute. Folosirea principiului tratamentului stabilit reflectă un scenariu deplin al studiului, pentru că populația analizată include, de obicei, informația deplină a evoluției bolii sub acțiunea tratamentului. Astfel, o așa analiză, când se exclud toți pacienții timpuriu eliminați, reflectă un scenariu mai “optimist”, deoarece printre pacienții care finalizează studiul “se colectează” pacienții cu un efect mai mare de terapie.

Rezultatele noastre au demonstrat că terapia biologică cu TOC este foarte eficientă în tratarea pacienților cu AR activă. O îmbunătățire semnificativă cu privire la criteriile ARA (ACR>50) la finalul studiului a fost observat la majoritatea pacienților care au primit Tocilizumab. Acest lucru este confirmat statistic și clinic prin dinamica pozitivă semnificativă aproape la toți indicatorii utilizați ai eficacității (durere, redoare, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, activitatea AR, valoarea VSH, indicele funcțional HAQ) În plus, utilizarea terapiei biologice a anulat utilizarea simultană de GCS (de la 5,0 până la 1,0 mg) și la 76% pacienți care au anulat AINS.

Din cei 50 de pacienți randomizați cu terapie biologică TOC au finalizat tratamentul definitiv în cadrul studiului 50 de pacienți, 14 (28%) sunt la tratament continuu. În rezultatul actualului studiu (terminat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare 12 luni, minim – 6 luni), la 13 din 14 bolnavi efectul final obținut se menține ferm: 6 bolnavi cu remisiune, 6 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR.

Remisiunea precoce persistentă obținută medicamentos s-a evidențiat la o pacientă timp de 1,5 ani, la 3 pacienți - timp de 2 ani, la o pacientă – 2,5 ani, la un bolnav – 3,5 ani. La 5 din 6 pacienți ai acestui lot s-a determinat un debut precoce al AR (în mediu boala a persistat 0,69 ani). Încă la 6 pacienți pe parcurs a 0,5 – 2 ani de evidență medicală au persistat efectele pozitive obținute, constituind îmbunătățire pentru ACR50, iar la un pacient ACR20 a fost stabil (acest pacient a schimbat ulterior terapia biologică TOC pe LF).

În comparație cu terapia biologică cu TOC în monoterapia cu MT sau combinația MT+SLZ au fost stabilite diferențe semnificative în frecvența de realizare a unei îmbunătățiri semnificative (ACR>50), însă datele sunt mai rezervate în comparație cu terapia biologică (78%

pacienți, $<0,001$). Acest efect clinic după 12 luni de tratament a fost observat numai la aproximativ 42% pacienți tratați în monoterapie cu MT și 64% în tratamentul combinat MT+SLZ ($p<0,001$). Așadar, din 50 de pacienți randomizați la monoterapie cu MT au finalizat tratamentul definitiv din cadrul studiului 50 de pacienți, iar 12 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (la moment deținem informație doar despre acești 12 pacienți). În rezultatul actualului studiu (terminat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare - 12 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 4 ani), la 10 din 12 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 4,5 ani), 4 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 3 până la 12 luni), iar la 5 bolnavi ACR20 de ameliorare. Efectul obținut către sfârșitul studiului, pe fondalul de monoterapie MT este următorul: s-a micșorat activitatea bolii la doi pacienți (inițial fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

Paralel, a fost observată importanța avantajului de terapie biologică cu TOC, stabilizată de un efect clinic semnificativ ($ACR>50$). Acest efect a persistat timp de cel puțin 12 luni la 38% pacienți tratați cu Tocilizumab, și numai la 8% pacienți tratați în monoterapie cu MT și 10% cu MT+SLF ($p<0,001$). Acest rezultat a fost observat în populația de pacienți selectați pe principiul tratamentului recomandat, adică, în timpul analizei principale de eficacitate.

Remisiunea clinică ($DAS<1,6$) la 12 luni de studiu la pacienții care au primit tratament biologic prin TOC a fost mai frecventă (la 19 pacienți – 38%) decât la pacienții care au primit doar MT (8%) sau MT+SLZ (10%), fiind semnificativ statistic ($p<0,01$). Criterii mai “stricte” pentru remisiune clinică (ARA,1981) sunt, de asemenea, în concordanță cu un număr mare de pacienți care au primit terapie biologică (16%) decât MT în monoterapie (8%) sau combinația MT+SLZ (10%), iar diferențele și aici au fost semnificative ($p<0,05$). Astfel, din 50 de pacienți randomizați la tratament combinat cu MT+SLZ au finalizat tratamentul definitiv din cadrul studiului 50 de pacienți, iar 9 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (la moment deținem informație doar despre acești 9 pacienți). În rezultatul actualului studiu (terminat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare 12 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 2,8 ani), la 6 din 9 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 2,7 ani) și 5 bolnavi cu ameliorare, doi pacienți prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 2 până la 14 luni), iar la 3 bolnavi ACR20 de ameliorare. Efectul obținut către sfârșitul studiului, pe fondalul de tratament combinat cu MT+SLZ este: s-a micșorat activitatea bolii la cinci pacienți (inițial fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit cu - 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

Rezultatele acestor comparații statistice ar putea afecta faptul că studiul nostru a inclus relativ puține pacienți. Această limitare a fost din cauza dificultăților la colectarea pacienților

(una din condițiile principale pentru includerea în studiul nostru a fost absența în trecut a folosirii adecvate a medicamentelor de bază utilizate în această cercetare, ce este rar întâlnit în practică).

Se pare semnificativ faptul că până la sfârșitul studiului, numărul mediu de articulații tumefiate în ambele grupuri de tratament a fost de 4. Astfel, de un număr relativ mic de articulații, rămase inflamate până la sfârșitul studiului, corespunde analiza eficacității adecvate a terapiei recomandate.

Printre factorii care pot influența la eficacitatea tipurilor comparate a tratamentului nu au fost observate diferențe în frecvența de realizare a criteriilor ACR>50 la pacienții cu vârstă mai tânără și mai avansată (au fost comparați pacienții cu vârsta până la 60 de ani și cei cu vârsta de 60 de ani și peste), la pacienții cu durata inițial mică și mai mare a bolii (durata AR<1an și durata AR>1 an), la pacienții care au administrat sau nu GCS, precum și la pacienții cu diferite grade de distrucție articulară (KD<50 și KD>50).

În timpul perioadei de studiu, la pacienții din toate grupurile de tratament s-a îmbunătățit statutul funcțional. În același timp, în grupul cu terapie biologică TOC, indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0, pe când în grupul cu monoterapie MT sau combinația MT+SLZ – de la 2,0 și 2,5 până la 1,0 puncte ($p<0,005$). Numărul pacienților cu dereglarea stării funcționale minimă (HAQ 0-1,0), medie (HAQ 1,1-2,0) și exprimată (HAQ 2,1-3,0) la sfârșitul studiului în ambele grupuri a fost aproximativ similară.

Utilizarea tuturor tipurilor de terapie a redus doza medie zilnică a GCS de la 5,0 până la 2,5 mg, paralel s-a anulat AINS la 76% pacienți tratați cu terapie biologică și numai la aproximativ 50% tratați cu monoterapie MT sau combinație MT+SLZ (cu diferență semnificativă, $p<0,05$). Astfel, au fost observate diferențe intergrupale în reducerea sindromului inflamator de către terapia biologică.

În acest studiu a fost efectuată analiza comparativă a progresiei semnelor radiologice de distrugere articulară la pacienți cu AR, tratați cu diferite terapii, care a demonstrat diferențe semnificative în efectul tratamentului asupra progresiei radiologice de distrugere articulară (metoda de evaluare Sharp/van Heijde) spre 12 luni. În ambele grupuri cu MT în timpul perioadei de studiu contul mediu de eroziune a scăzut cu 1 punct, pe când în grupul cu terapie biologică cu 2 puncte. La 47,0% pacienți tratați cu terapie biologică și la 33,3% pacienți tratați cu monoterapie MT sau combinație MT+SLZ ($p<0,05$), nu a fost observată progresie de artrită erozivă.

În studiile similare nu s-a efectuat [2, 4] evaluarea radiologică a dinamicii de distrugere a articulațiilor. Într-un studiu de triplă terapie de baza (MT, SLZ și HC) [146], efectuat la pacienții cu stadiu inițial de AR, s-a demonstrat avantajul acestui tratament în ceea ce privește efectul

asupra distrugerii articulațiilor, iar în grupul de comparație (monoterapie treptată cu medicamente de bază) doar la 41% pacienți tratați cu MT și la 54% tratați cu LF.

Astfel, la compararea eficacității a trei tipuri de terapii de bază, am constatat că terapia biologică, în comparație cu monoterapia MT sau terapia combinată MT+SLZ, are două avantaje semnificative - stabilitate semnificativă ($ACR > 50$) a efectului clinic și reducerea ratei reacțiilor adverse prin acțiunea, posibil, echilibrată a inhibiției IL-6. Ar trebui de remarcat și faptul că aceste avantaje sunt menținute și la monitorizarea ulterioară a pacienților în afara studiului (maxim follow-up a fost de 2 ani). În opinia noastră, că aceste proprietățile terapiei cu Tocilizumab sunt importante din punct de vedere clinic și valoroase pentru pacienții cu AR. În special, se pot reduce atât necesitățile pacienților într-o terapie cu GCS și AINS, cât și a injecțiilor intra-articulare de GCS.

Contribuția specifică a terapiei biologice evaluate ca și tratament de bază în studiul nostru este dificilă. Cu toate acestea, unele observații clinice sugerează un rol pozitiv al fiecărui medicament. Contribuția MT+SLZ la creșterea efectului terapiei a fost remarcată în special la 58% pacienți. Doi pacienți, care au avut peste 2 ani de tratament cu MT, doar 20% îmbunătățire pe ACR, după adăugarea la tratament a SLZ au realizat 50% de efect. Nu este exclus, că rolul SLZ în compoziția tratamentului combinat de asemenea este important. Însă, după anularea SLZ la patru pacienți, care primeau tratament combinat, efectul terapeutic nu s-a schimbat. În primul studiu SLZ a fost folosit într-o doză zilnică mică de 1,5-2,0 g/zi. Într-un alt studiu experimentat de către alți savanți, doza SLZ a fost dublată, dar efectul nu a crescut semnificativ. Prin urmare, este posibil, că în terapia de bază cu SLZ poate fi utilizat într-o doză zilnică de 1,5-2,0 g/zi.

6.2. Expresia toleranței și inofensivității tratamentului cercetat

În studiul nostru, toleranță la terapia biologică cu TOC la pacientele cu AR a fost semnificativ mai bună decât toleranță la monoterapie cu MT sau tratament combinat MT+SLZ.

Numărul de paciente care au avut efecte adverse folosind terapie biologică TOC și au necesitat suspendarea ei a fost semnificativ mai mic (5 pacienți, 10%) comparativ cu monoterapia MT (9 pacienți, 18%) sau tratament combinat MT+SLZ (11 pacienți, 22%).

Proporția de pacienți care au prezentat efecte adverse legate de medicamentele studiate în toate grupurile de tratament a fost în favoarea terapiei biologice TOC (16%) *versus* MT (24%) sau MT+SLZ (32%) ($p < 0,01$). Spectrul de efecte adverse non-grave în cele trei grupuri a fost de asemenea cu o pondere semnificativă pentru grupurile cu monoterapie cu MT sau tratament combinat MT+SLZ. La pacienții tratați cu terapie biologică nu a crescut frecvența de efecte adverse grave și nu au fost observate orice reacții neașteptate. Considerăm, această crutare de

reacții adverse a fost susținută de administrarea patogenetic ”țintită” și ultraînalt selectivă, care, pe de o parte, a amplificat răspunsul curativ, iar pe de altă, parte a protejat apariția AR [36].

Așa cum și a fost de așteptat, pacienții tratați cu terapie biologică TOC, mai rar decât pacienții care au primit doar MT sau combinație MT+SLZ, au prezentat dereglări ale tractului gastrointestinal manifestate prin grețuri, diaree, gastroduodenite, greață. Dar, având în vedere efectul curativ semnificativ de terapie biologică, pacienții foarte ușor au tolerat oricare efect secundar. Pe de altă parte, cu prescrierea dozelor crescute de acid folic intensitatea grețurilor s-a diminuat, iar la unii pacienți au rămas grețurile numai în zilele de primire a MT (dar, de intensitate mai mică). În nici un caz greața nu a provocat sistarea tratamentului.

La pacienții care primeau terapia biologică nu s-a observat creșterea reacțiilor adverse legate de administrare (tulburări ale funcției ficatului, infecții), sau dezvoltarea reacțiilor, care a putut fi de așteptat în aplicarea tratamentului biologic anticitokinic (de exemplu, hematologice). Necesită de menționat, că un număr mic de pacienți, care primeau terapie biologică, au avut totuși efecte secundare tipice ale TOC (erupții alergice – la un pacient, o creștere semnificativă de ALAT și ASAT la 3 pacienți).

Într-un studiu efectuat recent, [10] autorii atrag atenția și la toleranța bună a terapiei biologice. Dacă din grupul de monoterapie MT din cauza apariției reacțiilor adverse au plecat 17 pacienți, iar în cea cu MT+SLZ - 23 pacienți (din cauza pneumoniei, stomatitei, diareei, grețurilor, amețelii, infecțiilor severe etc.), atunci din grupul de terapie biologică au plecat doar 4 pacienți (grețuri, elevări de ALAT și ASAT). În opinia autorilor, frecvența mai mică a abandonării printre pacienții tratați cu terapie biologică, din cauza reacțiilor adverse poate fi explicată prin administrarea foarte prudentă la acești pacienți și alegerea extrem de strictă a contingentului, care semnificativ amplifică acțiunea curativă a medicamentului și, la fel, poate fi considerat medicament patogenetic ultraselectiv.

În prezent nu există o claritate deplină în ceea ce privește indicațiile pentru un tratament anticitokinic cu antagoniștii IL-6 Tocilizumab. În ultimele recomandări pentru tratamentul AR cu TOC [130] este indicat:

- tratamentul pacienților adulți cu AR severă, activă și progresivă, care nu au fost tratați anterior cu MTX.
- tratamentul pacienților adulți cu AR activă, moderată până la severă, care au avut fie un răspuns inadecvat, fie nu au tolerat tratamentul cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sau cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

La acești pacienți, TOC poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată. S-a demonstrat că TOC scade rata de progresie a leziunilor articulare, evaluată radiologic și îmbunătățește funcția fizică atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Problema fundamentală este dacă se indică o combinație multiplă de medicamente biologice, ca terapie de primă linie sau doar pacienților care au primit anterior MT sau LF, fără efect suficient. Unii savanți [23] au analizat rezultatele la pacienții tratați anterior cu inhibitorii TNF- α sau anti-IL-6 și netratați cu DMARD, și nu au prezentat diferențe statistice în frecvența semnificativă și stabilitatea acestui efect. Astfel, ei recomandă să se indice tratament biologic, în cazul lipsei de eficacitate la MT sau LF, sau chiar în calitate de prima linie. Noi însă nu dispunem de date proprii pentru documentarea comentariului la această problemă. În studiul nostru, monoterapia cu MT sau tratamentul combinat MT+SLZ au fost mai puțin eficiente comparativ cu TOC. Trebuie de remarcat, că nivelul înalt al efectului s-a realizat la mulți pacienți numai după o creștere treptată a dozei de MT, care durează destul de mult timp (cel puțin 9 luni). În prezent, când spectrul de tratament eficient pentru AR a crescut datorită medicamentelor biologice, este mai rezonabil utilizarea de terapie biologică ca tratament de “prima linie”.

Un alt aspect fundamental este începutul de terapie biologică, după debutul de AR. În cercetarea noastră noi nu am găsit nici un avantaj semnificativ de terapie biologică cu TOC la pacienții cu debut precoce de AR. Alte studii în această direcție, nu au fost realizate. Doar într-un studiu [10] a fost remarcată o eficacitate înaltă de terapie biologică anti-IL-6 folosită ca terapie de “primă linie” la pacienții cu debut de AR, însă grup de control în acest studiu nu a fost.

În același timp, efectul monoterapiei depindea de doza de MT. La doze mai mari a crescut numărul de pacienți care au obținut 50% îmbunătățire după criteriile ACR. Odată cu creșterea suplimentară a dozei de MT la pacienții care au obținut un efect semnificativ clinic ($ACR > 50\%$), dar care nu au ajuns la remisiune (și nu au avut nici reacții adverse, care pot împiedica creșterea dozei), în unele cazuri a fost realizată ameliorare ACR70% sau remisiune. Rezultatele noastre sunt în concordanță cu datele din literatura științifică de specialitate, confirmând astfel caracterul dependent de doză a efectului MT [10].

Indicarea de acid folic într-o doză de 1-2mg/zi poate înlătura sau reduce intensitatea de reacții adverse produse de MT, cum ar fi greață, diaree și majorarea transaminazelor serice. În unele cazuri, pentru înlăturarea mai completă a acestor reacții adverse, în afară de indicarea de acid folic, a fost necesară reducerea dozei de MT sau o scurtă pauză în primirea de medicamente studiate. Terapia biologică prin TOC prezintă avantaje semnificative prin eficacitate majoră, lipsa necesității utilizării dozelor mari și rata nesemnificativă a RA aparente.

6.3. Concluzii la capitolul 6

1. Utilizarea tratamentului biologic prin agenții anti-IL-6 Tocilizumab poate fi recomandată pentru pacienții cu activitatea înaltă AR ca terapie de “primă linie” ca o alternativă la monoterapie MT sau terapiei combinate MT+SLZ, cu monitorizarea adecvată a tratamentului.
2. Este rațional de a efectua o monitorizare a terapiei biologice prin TOC, precum și controlul asupra monoterapiei cu MT sau tratamentului combinat MT+SLZ în: vizitele pacientului o dată la 3 luni și evaluarea, lunar, a indicilor de laborator – analiza generală a sângelui, indicii funcționali ai ficatului și rinichilor. Aparent, un astfel de regim de control poate fi considerat adecvat.
3. Cercetarea a demonstrat o eficacitate înaltă, toleranță satisfăcătoare și siguranță majoră a terapiei biologice prin agentul anti-IL-6 Tocilizumab la pacienții cu AR.

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii

1. Administrarea tratamentului biologic prin agentul anti-IL-6 Tocilizumab a fost însoțită clinic de o evidentă dinamică pozitivă a tuturor simptomelor AR, activității bolii (scorul DAS28) și stării funcționale a bolnavilor (scorul HAQ).
2. Administrarea terapiei biologice prin TOC s-a caracterizat printr-o stabilitate semnificativă a efectului clinic ($ACR > 50$): în perioada de 12 luni s-a menținut la 37 (94,87%) bolnavi, iar la cei care au primit monoterapie cu MT - doar la 21 din 36 (58,33%) bolnavi și cu tratament combinat MT+SLZ – la 26 din 32 (81,25%) ($p < 0,001$).
3. Terapia biologică cu TOC a demonstrat o mai mare eficacitate pentru readucerea calității vieții decât monoterapia cu MT sau cea combinată MT+SLZ – indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0, iar în grupul cu monoterapie MT sau cea combinată MT+SLZ – de la 2,0 și 2,5 până la 1 și 1,5 puncte ($p < 0,01$).
4. Reducerea scorurilor radiologice de afectare articulară a fost mai semnificativă pentru grupul cu terapie biologică cu TOC (KD redus la 68,8% pacienți), comparativ cu monoterapia MT (KD redus la 46,15% pacienți, $p < 0,01$) și terapia combinată MT+SLZ (KD redus la 45,45% pacienți).
5. Tratamentul biologic cu TOC a fost suportat mai bine decât monoterapia cu MT sau cea combinată MT+SLZ. Frecvența reacțiilor adverse care au necesitat întreruperea tratamentului a fost neînsemnată la bolnavii tratați cu TOC (4%) și cu o rată semnificativ mai mare în grupul cu monoterapie MT (14%) și MT+SLZ (16%) ($p < 0,05$).
6. Problema soluționată în teză a demonstrat că studiul randomizat, efectuat timp de 12 luni cu terapie biologică prin agent anti-IL-6 Tocilizumab a fost înalt efectiv la bolnavii cu AR de activitate înaltă. O ameliorare însemnată după criteriile Colegiului American al Reumatologilor ($ACR > 50$) s-a obținut la 39 din 50 bolnavi (78%), inclusiv la 19 bolnavi (38%) s-a dezvoltat remisiunea clinică.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La bolnavii cu AR activă, administrarea tratamentului biologic prin TOC poate fi recomandată în calitate de primă linie.
2. Starea bolnavilor care administrează terapie biologică, cât și cea combinată MT+SLZ (rata efectului și suportării tratamentului) trebuie controlată o dată la 3 luni, iar indicii de laborator (hemoleucograma, analiza indicilor biochimici ai funcției ficatului și rinichilor) – lunar.

3. În cazul dezvoltării reacțiilor adverse (independent de reacțiile alergice), se recomandă temporar de micșorat doza MT (2,5-5 mg pe săptămână) sau întreruperea lui timp de 2 săptămâni, dar fără abandonarea tratamentului cu SLZ. În cazul reînceperii administrării MT se recomandă administrarea unei doze cu 2,5 mg mai mică decât cea precedentă, dar nu mai mică de 10 mg pe săptămână.
4. Luând în considerație eficacitatea înaltă al tratamentului biologic prin agent anti-IL-6 Tocilizumab drept criterii pentru administrare pot fi considerate: activitatea înaltă a procesului inflamator; implicarea altor organe și sisteme (manifestări extraarticulare); lipsa răspunsului la tratamentul cu MT monoterapie sau combinație MT+SLZ.

BIBLIOGRAFIE

1. Groppa Liliana, Agachi Svetlana, Deseatnicova Elena et.al. Artrita reumatoidă la adult. Protocol Clinic Național. Chișinău, 2018.
2. Vremiș Laura. Artrita reumatoidă la bărbați. Teza de doctor în medicină. Chișinău, 2007.
3. Bykerk V., RománIvorra J., Nurmohamed M.T. et al. Tocilizumab treatment in patient with rheumatoid arthritis and inadequate response to DMARDs and/or the inhibitors: act-sure final results. In: Ann Rheum Dis. 2011, vol. 70, Suppl. 3, p. 622.
4. Choy E. H., Smith C. et al. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. In: Rheumatology (Oxford). 2005, vol. 44(11), p. 1414-1421.
5. Donahue K. E., Gartlehner G. et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. In: Ann Intern Med. 2008, vol. 148(2), p. 124-134.
6. Dougados M., Sheeran T., Tak P., Conaghan P., et.al. Tocilizumab plus methotrexate does not have superior clinical efficacy to tocilizumab alone in RA patient with inadequate response to methotrexate: 24 week results of the ACT-RAY. In: Ann Rheum Dis. 2011, vol.70, Suppl. 3, p. 73.
7. Felson D. T., Smolen J. S. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. In: Arthritis Rheum. 2011, vol. 63(3), p. 573-586.
8. Fleischmann R., Skopouli F.N., Li Z.-G.G., et.al. Tocilizumab inhibits radiographic progression, improves physical function and gains efficacy over time: LITHE 2 year. In: Ann Rheum Dis. 2010, vol.69, Suppl. 3, p. 384.
9. Gaujoux-Viala C., Smolen J. S. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. In: Ann Rheum Dis. 2010, vol.69(6), p. 1004-1009.
10. Genovese M. C., McKay J. D. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. In: Arthritis Rheum. 2008, vol.58(10), p. 2968-2980.
11. Goekoop-Ruiterman Y. P., de Vries-Bouwstra J. K. et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. In: Ann Intern Med. 2007, vol.146(6), p. 406-415.
12. Goekoop-Ruiterman, Y. P., de Vries-Bouwstra J. K. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the Best study): a randomized, controlled trial. In: Arthritis Rheum. 2005, vol. 52(11), p. 3381-3390.
13. Goodson N. J., Farragher T. M. et al. Rheumatoid factor, smoking, and disease severity: associations with mortality in rheumatoid arthritis. In: J Rheumatol. 2008, vol.35(6), p.945-949.
14. Grigor C., Capell H. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. In: Lancet. 2004, vol.364(9430), p. 263-269.
15. Haagsma C. J., van Riel P. L. et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. In: Br J Rheumatol. 1997, vol. 36(10), p. 1082-1088.

16. Hoekstra M., Haagsma C. et al. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. In: *J Rheumatol.* 2006, vol. 33(3), p. 481-485.
17. Hueber A. J., Asquith D. L. et al. Embracing novel cytokines in RA - complexity grows as does opportunity. In: *Best Pract Res ClinRheumatol.* 2010, vol. 24(4), p. 479-487.
18. Jones G., Sebba A. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. In: *Ann Rheum Dis.* 2010, vol.69(1), p. 88-96.
19. Katchamart W., Bourre-Tessier J. et al. Canadian recommendations for use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. In: *J Rheumatol.* 2010, vol. 37(7), p. 1422-1430.
20. Madhok R., Crilly A. et al. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. In: *Ann Rheum Dis.* 1993, vol. 52(3), p. 232-234.
21. McInnes I. B., SchettG. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: *Nat Rev Immunol.* 2007, vol. 7(6), p. 429-442.
22. Mouterde G., Baillet A. et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. In: *Joint Bone Spine.* 2011, vol.78(6), p. 587-592.
23. Nam J. L., Winthrop K. L. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. In: *Ann Rheum Dis.* 2010, vol. 69(6), p. 976-986.
24. Romao V. C., Canhao H. et al. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? In: *BMC Med.* 2013, vol. 11, p. 17.
25. Saag K. G., Teng G. G. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum.* 2008, vol. 59(6), p. 762-784.
26. Sack U., Kinne R. W. et al. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. In: *Rheumatol Int.* 1993, vol. 13(2), p. 45-51.
27. Sattar N., McInnes I. B. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. In: *CurrOpinRheumatol.* 2005, vol.17(3), p. 286-292.
28. Scott D. L., Wolfe F. et al. Rheumatoid arthritis. In: *Lancet.* 2010, vol. 376(9746), p. 1094-1108.
29. Singh J. A., Beg S. et al. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. In: *J Rheumatol.* 2011, vol.38(1), p. 10-20.
30. Singh J. A., Christensen R. et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. In: *CMAJ.* 2009, vol. 181(11), p. 787-796.
31. Singh J. A., Furst D. E. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012, vol. 64(5), p. 625-639.
32. Singh J. A., Wells G. A. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. In: *Cochrane Database Syst Rev.* 2011, vol. 2: CD008794.
33. Smolen J. S., Beaulieu A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. In: *Lancet.* 2008, vol. 371(9617), p. 987-997.
34. Smolen J. S., Landewe R. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. In: *Ann Rheum Dis.* 2014, vol. 73(3), p. 492-509.

35. Smolen J. S., Landewe R. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. In: *Ann Rheum Dis.* 2010, vol. 69(6), p. 964-975.
36. Smolen J. S., Schoels M. M. et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. In: *Ann Rheum Dis.* 2013, vol. 72(4), p. 482-492.
37. van den Broek M., Lems W. F. et al. Best practice: the success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis. In: *Clin Exp Rheumatol.* 2012, vol. 30(4), Suppl. 73, p. 35-38.
38. van der Heijden J. W., Dijkmans B. A. et al. Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs-from bench to bedside. In: *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007, vol. 3(1), p. 26-34.
39. van Vollenhoven R. F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. In: *Nat Rev Rheumatol.* 2009, vol. 5(10), p. 531-541.
40. Vastesaeger N., Xu S. et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology (Oxford).* 2009, vol. 48(9), p. 1114-1121.
41. Verstappen S. M., Jacobs J. W. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). In: *Ann Rheum Dis.* 2007, vol. 66(11), p. 1443-1449.
42. Visser K., Katchamart W. et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. In: *Ann Rheum Dis.* 2009, vol. 68(7), p. 1086-1093.
43. Westlake S. L., Colebatch A. N. et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. In: *Rheumatology (Oxford).* 2010, vol. 49(2), p. 295-307.
44. Carli P., Landais C., Aletti M., et.al. Current treatment of rheumatoid arthritis. In: *Rev Med Interne.* 2009, vol.30 (12), p. 1067-1079.
45. Demoruelle M. K., Deane K. D. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis and prevention of rheumatoid arthritis. In: *Curr Rheumatol Rep.* 2012, vol.14(5), p. 472-480.
46. Fransen J., Kooloos W. M., Wessels J. A., et.al. Clinical pharmacogenetic model to predict response of MTX monotherapy in patient with established rheumatoid arthritis after DMARD failure. In: *Pharmacogenomics.* 2012, vol. 13(9), p. 1087-1094.
47. Rachapalli S. M., Williams R., Walsh D. A., et al. First-line DMARD choice in early rheumatoid arthritis - do prognosis factor play a role? In: *Rheumatology (Oxford).* 2010, vol. 49(7), p.1267-1271.
48. Söderlin M. K., Lindroth Y., Turesson C., et.al. A more active treatment has profound effects on the health status of rheumatoid arthritis (RA) patients: results from a population - based RA register in Malmö, Sweden, 1997-2005. In: *Scand J Rheumatol.* 2010, vol. 39(3), p. 206-211.
49. Saevarsdottir S., Wallin H., Seddighzadeh M., et.al. Predictors to response to methotrexate in early DMARD naïve rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of SWEFOT trial. In: *Ann Rheum Dis.* 2011, vol. 70 (3), p. 469-475.
50. Desai R. J., Hansen R. A., Rao J. K., Wilkins T. M., et.al. Mixed treatment comparison of the treatment discontinuation of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. In: *Ann Pharmacoter.* 2012, vol 46(11), p. 1491-1505.
51. Zeidler J., Zeidler H., Graf von der Schulenburg J. M. Therapy of rheumatoid arthritis with methotrexate. Calims data analysis of treatment patterns. In: *Z Rheumatol.* 2012, vol. 71(10), p.900-907.

52. Ichikawa Y., Saito T., Yamanaka H., Akizuki M., et.al. Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid arthritis may predict articular destruction 2 year later. In: *J Rheumatol.* 2010, vol. 37(4), p. 723-729.
53. Alamanos Y., Voulgari P. V., Drosos A. A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. In: *Semin Arthritis Rheum.* 2006, vol. 36, p. 182-188.
54. Aletaha D., Nell V. P., Stamm T., Uffmann M., et.al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. In: *Arthritis Res Ther.* 2005, vol. 7, p. 796-806.
55. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J., Funovits J., et.al. 3rd, Birnbaum N. S., Burmester G. R., Bykerk V. P., Cohen M. D. *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. In: *Arthritis Rheum.* 2010, vol. 62, p. 2569-2581.
56. American Thoracic S. and European Respiratory S. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002, vol. 165, p. 277-304.
57. Amital A., Shitrit D., Adir Y. The lung in rheumatoid arthritis. In: *Pressemedicale.* 2011, vol. 40, p. 31-48.
58. Balandraud N., Picard C., Reviron D., Landais C., et al. HLA-DRB1 genotypes and the risk of developing anti citrullinated protein antibody (ACPA) positive rheumatoid arthritis. In: *PLoS One.* 2013, vol. 8, e 64108.
59. Bang H., Egerer K., Gauliard A., Luthke K., et.al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum.* 2007, vol. 56, p. 2503-2511.
60. Bartfai T., Waalen J., Buxbaum J. N. Adipose tissue as a modulator of clinical inflammation: does obesity reduce the prevalence of rheumatoid arthritis? In: *J Rheumatol.* 2007, vol. 34, p.488-492.
61. Brink M., Hansson M., Mathsson L., Jakobsson P. J., et.al. Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum.* 2013, vol. 65, p. 899-910.
62. Carbonell J., Cobo T., Balsa A., et.al. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. In: *Rheumatology (Oxford).* 2008, vol. 47, p.1088-1092.
63. Choi H. K., Hernan M. A., Seeger J. D., et.al.. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. In: *Lancet.* 2002, vol. 359, p.1173-1177.
64. Chomarat P., Rissoan M. C., Pin J. J., et.al. Contribution of IL-1, CD14, and CD13 in the increased IL-6 production induced by in vitro monocyte-synoviocyte interactions. In: *J Immunol.* 1995, vol. 155, p. 3645-3652.
65. Chung C. P., Avalos I., Raggi P., Stein C. M. Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. In: *Clin Rheumatol.* 2007, vol .26, p.1228-1233.

66. da Silva E., Doran M. F., Crowson C. S., et.al. Declining use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? Results of a long-term, population-based assessment. In: *Arthritis Rheum.* 2003, p. 49, 216-220.
67. Dennis G., Holweg C. T. J., Kummerfeld S. K., Choy D. F., et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. In: *Arthritis Research & Therapy.* 2014, p. 16, R90.
68. Dorner T. Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells. In: *J Rheumatol.* 2006, Suppl. 77, p.3-11.
69. Felson D. T., Smolen J. S., Wells G., et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. In: *Arthritis Rheum.* 2011, vol. 63, p.573-586.
70. Gomez-Puerta J. A., Celis R., Hernandez M. V., Ruiz-Esquide V., et.al. Differences in synovial fluid cytokine levels but not in synovial tissue cell infiltrate between anti-citrullinated peptide/protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis patients. In: *Arthritis Res Ther.* 2013, vol. 15, R182.
71. Grigor C., Capell H., Stirling A., et.al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. In: *Lancet.* 2004, vol. 364, p. 263-269.
72. Heiberg T., Finset A., Uhlig T., Kvien T. K. Seven year changes in health status and priorities for improvement of health in patients with rheumatoid arthritis. In: *Ann Rheum Dis.* 2005, vol. 64, p.191-195.
73. Karouzakis E., Neidhart M., Gay R. E., Gay S. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. In: *Immunology letters.* 2006, vol. 106, p. 8-13.
74. Kinne R. W., Stuhlmuller B., Burmester G. R. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Macrophages. In: *Arthritis Res Ther.* 2007, vol. 9, p. 224.
75. Klareskog L., Padyukov L., Ronnelid J., Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. In: *Curr Opin Immunol.* 2006, vol. 18, p. 650-655.
76. Klein K., Gay S. Epigenetic modifications in rheumatoid arthritis, a review. In: *Current opinion in pharmacology.* 2013, vol. 13, p. 420-425.
77. Israelsson L., Kessel C., Padyukov L. et al. Genetic and environmental determinants for disease risk in subsets of rheumatoid arthritis defined by the anticitrullinated protein/peptide antibody fine specificity profile. In: *Ann Rheum Dis.* 2013, vol. 72, p. 652-658.
78. Mandl P., Naredo E., Wakefield R. J., Conaghan P. G., et al. A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter. In: *J Rheumatol.* 2011, vol. 38, p. 2055-2062.
79. Mikuls T. R., Levan T., Gould K. A.. et al. Impact of interactions of cigarette smoking with NAT2 polymorphisms on rheumatoid arthritis risk in African Americans. In: *Arthritis Rheum.* 2012, vol. 64, p. 655-664.
80. Murphy C.A., Langrish C. L., Chen Y., et.al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. In: *J Exp Med.* 2003, vol. 198, p. 1951-1957.

81. Odegard S., Landewe R., van der Heijde D., et.al. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. In: *Arthritis Rheum.* 2006, vol. 54, p.68-75.
82. Klareskog L., Worthington J. et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. In: *Nat Genet.* 2012, vol. 44, p. 291-296.
83. Smolen J. S., Aletaha D., Bijlsma J. W., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. In: *Ann Rheum.* 2010, Dis 69, p. 631-637.
84. Thabet M. M., Huizinga T. W., van der Heijde D. M., et.al. The prognostic value of baseline erosions in undifferentiated arthritis. In: *Arthritis Res Ther.* 2009, vol. 11, p. 155.
85. van Dartel S. A., Fransen J., Kievit W., Dutmer E. A., Brus H. L., Houtman N. M., van de Laar M. A., van Riel P. L. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. In: *Rheumatology (Oxford).* 2013, vol. 52, p.1052-1057.
86. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. In: *J Rheumatol.* 2000, vol. 27, p. 261-263.
87. Viatte S., Plant D., Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. In: *Nat Rev Rheumatol.* 2013, vol. 9, p. 141-153.
88. DiNardo I'. A.& Barlow D. H. Syndrome and symptom co-occurrence in the anxiety disorders. Comorbidity of anxiety and depression. J. D Maser & C. R. Cloninger (Eds.), Washington. DC: American Psychiatric Press. 1990,.
89. Herbert Weiner Both. Perturbing the Organism. În: *The Biology of Stressful Experience.* 1992, p. 234.
90. Beck A. T., Clark D. A. Anxiety and depression: An information processing perspective. In: *Anxiety Research, An International Journal.* 1988, vol. 12, p. 4.
91. Ionescu R. Esențialul în reumatologie, Ed. 2 revizuită. București, 2007, p. 161-183, 214-246.
92. Smolen, J. S., Van Der Heijde D. M. et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. In: *Arthritis Rheum.* 2006, vol. 54(3), p. 702-710.
93. Quinn M. A., Conaghan P. G. et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Arthritis Rheum.* 2005, vol. 52(1), p. 27-35.
94. Goekoop-Ruiterman Y. P., de Vries-Bouwstra J. K. et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. In: *Ann Intern Med.* 2007, vol. 146(6), p. 406-415.
95. Weinblatt M. E., Keystone E. C. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in

patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. In: *Arthritis Rheum.* 2003, vol. 48(1), p. 35-45.

96. Breedveld F. C., Weisman M. H. et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. In: *Arthritis Rheum.* 2006, vol. 54(1), p. 26-37.

97. Keystone E., Heijde D. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. In: *Arthritis Rheum.* 2008, vol. 58(11), p. 3319-3329.

98. Fleischmann R., Vencovsky J. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. In: *Ann Rheum Dis.* 2009, vol. 68(6), p. 805-811.

99. Fleischmann R. The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis. In: *Expert Opin Biol Ther.* 2010, vol. 10(5), p. 773-786.

100. Zhou H., Jang H. et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. In: *J Clin Pharmacol.* 2007, vol. 47(3), p. 383-396.

101. Emery P., Fleischmann R. M. et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum.* 2009, vol. 60(8), p. 2272-2283.

102. Keystone E. C., Genovese M. C. et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. In: *Ann Rheum Dis.* 2009, vol. 68(6), p. 789-796.

103. Keystone E., Genovese M. C. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. In: *Ann Rheum Dis.* 2010, vol. 69(6), p. 1129-1135.

104. Smolen J. S., Kay J., et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. In: *Lancet.* 2009, vol. 374(9685), p. 210-221.

105. Bathon J. M., Martin R. W. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. In: *N Engl J Med.* 2000, vol. 343(22), p. 1586-1593.

106. Klareskog L., van der Heijde D. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. In: *Lancet.* 2004, vol. 363(9410), p. 675-681.

107. Emery P., Breedveld F. C. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid

arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. In: *Lancet*. 2008, vol. 372(9636), p. 375-382.

108. Emery P., Kvien T. K. et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (≤ 4 months) versus early rheumatoid arthritis (> 4 months and < 2 years): post hoc analyses from the COMET study. In: *Ann Rheum Dis*. 2012, vol. 71(6), p. 989-992.

109. Listing J., Strangfeld A. et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. In: *Arthritis Rheum*. 2005, vol. 52(11), p. 3403-3412.

110. Askling J., Fored C. M. et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. In: *Ann Rheum Dis*. 2007, vol. 66(10), p. 1339-1344.

111. Galloway J. B., Hyrich K. L. et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. In: *Rheumatology (Oxford)*. 2010

112. Nam J. L., Winthrop K. L., et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. In: *Ann Rheum Dis*. 2010, vol. 69(6), p. 976-986.

113. Harrison M. J., Dixon W. G. et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. In: *Ann Rheum Dis*. 2009, vol. 68(2), p. 209-215.

114. Askling J., Baecklund E. et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. In: *Ann Rheum Dis*. 2009, vol. 68(5), p. 648-653.

115. Askling J., van Vollenhoven R. F. et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? In: *Arthritis Rheum*. 2009, vol. 60(11), p. 3180-3189.

116. Dixon W. G., Watson K. D. et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010, vol. 62(6), p. 755-763.

117. Finckh A., Dehler S., et al. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. In: *Ann Rheum Dis*. 2009, vol. 68(1), p. 33-39.

118. Strangfeld A., Hierse F. et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. In: *Ann Rheum Dis*. 2009, vol. 68(12), p. 1856-1862.

119. De Stefano R., Frati E. et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. In: *Clin Rheumatol*. 2010, vol. 29(5), p. 517-524.

120. Augustsson J., Neovius M. et al. Patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists increase their participation in the workforce: potential for

significant long-term indirect cost gains (data from a population-based registry). In: *Ann Rheum Dis*. 2010, vol. 69(1), p. 126-131.

121. Ostensen M. and Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. In: *Nat Rev Rheumatol*. 2009, vol. 5(7), p. 382-390.

122. Puchner R., Danninger K. et al. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. In: *Clin Exp Rheumatol*. 2012, vol. 30(5), p. 765-767.

123. Sattar N. and McInnes I. B. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. In: *Curr Opin Rheumatol*. 2005, vol. 17(3), p. 286-292.

124. Dixon W. G., Watson K. D. et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. In: *Arthritis Rheum*. 2007, vol. 56(9), p. 2905-2912.

125. Sack U., Kinne R. W. et al. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. In: *Rheumatol Int*. 1993, vol. 13(2), p. 45-51.

126. Jones G., Sebba A. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. In: *Ann Rheum Dis*. 2010, vol. 69(1), p. 88-96.

127. Smolen J. S., Beaulieu A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. In: *Lancet*. 2008 vol. 371(9617), p. 987-997.

128. Genovese M. C., McKay J. D. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. In: *Arthritis Rheum*. 2008, vol. 58(10), p. 2968-2980.

129. Fleischmann R. The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis. In: *Expert Opin Biol Ther*. 2010, vol. 10(5), p. 773-786.

130. Bykerk V., Román Ivorra J., Nurmohamed M.T., et. al. Tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to DMARDs and/or TNF inhibitors AND: act-sure final results. In: *Ann Rheum Dis*. 2011, vol. 70(Suppl3), p. 622.

131. Dougados M., Sheeran T., Tak P., Conaghan P., et. al.. Tocilizumab (TCZ) plus methotrexate (MTX) does not have superior clinical efficacy to TCZ alone in RA patients with inadequate response to MTX: 24-week results of the ACT-RAY study. In: *Ann Rheum Dis*. 2011, vol. 70(Suppl3), p. 73.

132. Gabay C., Emery P. et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. In: *Lancet*. 2013, vol. 381(9877), p. 1541-1550.

133. Singh J. A., Beg S. et al. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. In: *J Rheumatol*. 2011, vol. 38(1), p. 10-20.

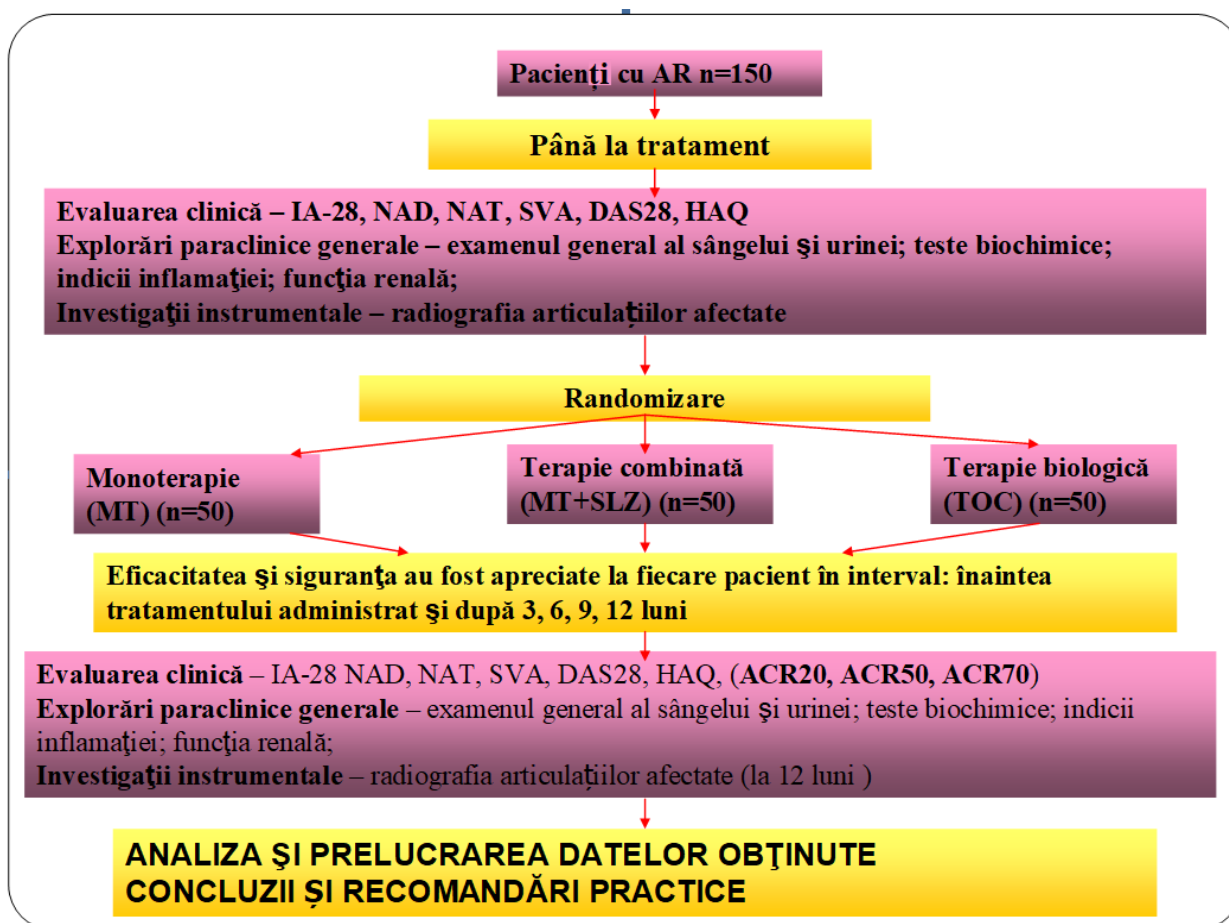
134. Bresnihan B. The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. In: *Semin Arthritis Rheum*. 2001, vol. 30(5 Suppl 2), p. 17-20.

135. Thaler K., Chandiramani D. V. et al. Efficacy and safety of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: an update of the Oregon Drug Effectiveness Review Project. In: *Biologics*. 2009, vol. 3, p. 485-498.
136. Emery P., Fleischmann R. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. In: *Arthritis Rheum*. 2006, vol. 54(5), p. 1390-1400.
137. Cohen S. B., Emery P. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. In: *Arthritis Rheum*. 2006, vol. 54(9), p. 2793-2806.
138. Edwards J. C., Szczepanski L. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. In: *N Engl J Med*. 2004, vol. 350(25), p. 2572-2581.
139. Popa C., Leandro M. J. et al. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatology (Oxford)*. 2007, vol. 46(4), p. 626-630.
140. Roll P., Dorner T. et al. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. In: *Arthritis Rheum*. 2008, vol. 58(6), p. 1566-1575.
141. Breedveld F., Agarwal S. et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. In: *J Clin Pharmacol*. 2007, vol. 47(9), p. 1119-1128.
142. Dorner T., Isenberg D. et al. Current status on B-cell depletion therapy in autoimmune diseases other than rheumatoid arthritis. In: *Autoimmun Rev*. 2009, vol. 9(2), p. 82-89.
143. Emery P., Deodhar A. et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENE)). In: *Ann Rheum Dis*. 2010
144. Rubbert-Roth A., Tak P. P. et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). In: *Rheumatology (Oxford)*. 2010
145. Tak P. P., Rigby W. F. et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. In: *Ann Rheum Dis*. 2011, vol. 70(1), p. 39-46.
146. O'Dell JR. Triple therapy with methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. In: *Rheum Dis. Clin. North. Am*. 1998 Aug;24(3):465-77.
147. van Vollenhoven R. F., Emery P. et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. In: *J Rheumatol*. 2010, vol. 37(3), p. 558-567.
148. Genovese M., Breedveld F., Emery P. et al Rate of Serious Infections in RA Patients Who Subsequently Receive Other Biologic Therapies after Discontinuing Rituximab Treatment. In: *Arthritis and Rheumatism*. 2010, vol. 62.

149. Greenwald M. W., Shergy W. J. et al. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. In: *Arthritis Rheum.* 2011, vol. 63(3), p. 622-632.
150. Rigby W. F., Mease P. J. et al. Safety of rituximab in combination with other biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: an open-label study. In: *J Rheumatol.* 2013, vol. 40(5), p. 599-604.
151. Buch M. H., Smolen J. S. et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. In: *Ann Rheum Dis.* 2011, vol. 70(6), p. 909-920.
152. Genovese M. C., Kinnman N. et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist therapy: results of a phase II, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial. In: *Arthritis Rheum.* 2011, vol. 63(7), p. 1793-1803.
153. Platt A. M., Gibson V. B. et al. Abatacept Limits Breach of Self-Tolerance in a Murine Model of Arthritis via Effects on the Generation of T Follicular Helper Cells. In: *J Immunol.* 2010, p.120-125.
154. Kremer J. M., Genant H. K. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. In: *Ann Intern Med.* 2006, vol. 144(12), p. 865-876.
155. Schiff M., Keiserman M. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. In: *Ann Rheum Dis.* 2008, vol. 67(8), p. 1096-1103.
156. Genovese M. C., Becker H. K. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. In: *N Engl J Med.* 2005, vol. 353(11), p. 1114-1123.
157. Weinblatt M., Schiff M. et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. In: *Ann Rheum Dis.* 2007, vol. 66(2), p. 228-234.
158. Genovese M. C., Schiff M. et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. In: *Ann Rheum Dis.* 2008, vol. 67(4), p. 547-554.
159. Weinblatt M., Combe B. et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. In: *Arthritis Rheum.* 2006, vol. 54(9), p. 2807-2816.
160. Kremer J. M., Genant H. K. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. In: *Ann Intern Med.* 2006, vol. 144(12), p. 865-876.
161. Genant H. K., Peterfy C. G. et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. In: *Ann Rheum Dis.* 2008, vol. 67(8), p.1084-1089.

162. Westhovens R., Kremer J. M. et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. In: *J Rheumatol.* 2009, vol. 36(4), p. 736-742.
163. Westhovens R., Robles M. et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. In: *Ann Rheum Dis.* 2009, vol. 68(12), p. 1870-1877.
164. Emery P., Durez P. et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). In: *Ann Rheum Dis.* 2010, vol. 69(3), p. 510-516.
165. Gottenberg J. E., Ravaud P. et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. In: *Ann Rheum Dis.* 2012, vol. 71(11), p. 1815-1819.
166. Maxwell L. J. and Singh J. A. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. In: *J Rheumatol.* 2010, vol. 37(2), p. 234-245.
167. Singh J. A., Wells G. A. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. In: *Cochrane Database Syst Rev*(2). 2010, CD008794.
168. Biggioggero M., Crotti Ch., Becciolini A., et.al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection *Drug Des Devel Ther.* 2019; vol. 13, p. 57–70.
169. Gottenberg J-E, Morel J, Perrodeau E. , et.al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ* 2019; vol. 364 p. 167.
170. Jones G., Panova E. New insights and long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018 Oct; 10(10), p. 195–199.
171. Sanmartí R., Ruiz-Esquide V., Bastida C.,et.al. Tocilizumab in the treatment of adult rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2018 Mar 1;10(6), p. 447-464.
172. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid . *Drugs.* 2017 Nov;77(17), p.1865-1879.
173. Groppa L., Rotaru L., Agachi S., et al. *Reumatologie și Nefrologie.* Tipografia centrală. Chișinău, 2018, 544 p.
174. Andrea R-R., Daniel E. F., Jan M. N., et.al. A Review of Recent Advances Using Tocilizumab in the Treatment of Rheumatic Disease. *Rheumatology and Therapy,* 2018 Jun; 5(1), p.21–42.
175. Leake I.. Tocilizumab or TNF inhibitors in RA? *Nature Reviews Rheumatology,* 2018, nr. 14, p. 384.

Design-ul studiului



Anexa 2

Indicele DAS/DAS-28

DAS este un indice combinat care se utilizează pentru evaluarea activității bolii și pentru calcularea căruia sunt necesare mai multe componente: numărul articulațiilor tumefiate și dureroase, calculate conform indecelui articular Ritchie/ indicelui articular 28, VSH (mm/oră), activitatea globală a bolii determinată după scala vizuală analoagă (100 mm).

Folosind aceste date, indicele DAS28 se determină după următoarea formulă:

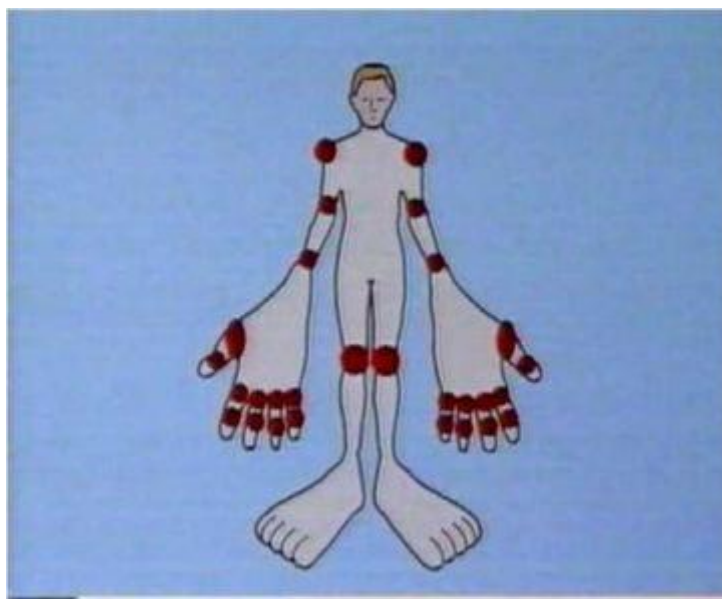
$$\text{DAS28} = 0,56 * \sqrt{\text{tender28}} + 0,28 * \sqrt{\text{swollen28}} - 0,70 * \ln(\text{ESR}) + 0,014 * \text{GH}$$

Valoarea DAS/DAS28	Gradul de activitate
> 2,4 - < 3,2	Activitate scăzută
> 3,2- < 5,1	Activitate moderată
> 5,1	Activitate înaltă

Notă: Indicele DAS28 va fi calculat utilizând calculatorul special

Anexa 3

Indicele articular 28: pentru calculul separat al articulațiilor dureroase și pentru cele tumefiate.



Pentru calcularea indicelui dat se apreciază cu 1 punct articulațiile dureroase și/sau articulațiile tumefiate (dintre cele marcate pe schemă), scorul maxim este de 28.

Anexa 4

Scala vizuală analoagă

**Aprecierea durerii are loc pe o scală de 1a 0 la 100,
unde:**

1- lipsa durerii 100-durere maximă



Anexa 5

Chestionarul calității vieții (HAQ)

	Fără dificultăți (0)	Cu unele dificultăți (1)	Cu mari dificultăți (2)	Nu pot efectua (3)	Scorul total
Îngrijirea corpului - Puteți dvs.: 1. Să vă îmbrăcați singur, inclusiv să legați șireturile și să încheiați nasturii? 2. Să vă spălați capul?					
Ridicarea - Puteți dvs.: 1. Să vă ridicați cu spatele drept? 2. Să vă ridicați și să vă culcați în pat?					
Mîncarea: Puteți dvs.: 1. Să tăiați singur carnea? 2. Să aduceți cana sau paharul plin la gură? 3. Să desfaceți o cutie de lapte?					
Mersul - Puteți dvs.: 1. Să vă plimbați pe teren drept? 2. Să ridicați 5 trepte?					
Igienă personală - Puteți dvs.: 1. Să vă spălați și să vă ștergeți corpul? 2. Să faceți baie? 3. Să folosiți WC-ul?					
Extensia: Puteți dvs.: 1. Să vă ridicați și să luați un obiect de 2 kg, ce se află deasupra capului? 2. Să vă aplecați ca să luați ceva de pe podea?					
Abilitatea mîinii: Puteți dvs.: 1. Să deschideți ușa automobilului? 2. Să scoateți capacul sticlelor deschise anterior? 3. Să efectuați mișcări rotative cu mîna?					
Activitatea motorize: Puteți dvs.: 1. Să faceți cumpărături? 2. Să intrați și să ieșiți din mașină, autobuz?					
Scorul total					

Notă: La fiecare categorie de întrebări se alege punctajul maxim care se adună și se calculează ulterior media, astfel, 0 - calitatea vieții este satisfăcătoare, iar 3 este sever alterată.

Anexa 6

Criteriile ACR de răspuns (ACR20 / ACR50 / ACR70)

se apreciază dacă există ameliorare de - 20% / 50% / 70% în cel puțin 3 din următorii parametri:

- Numărul de articulații dureroase – ameliorare 20%, 50% sau 70%
- Numărul de articulații tumefiate – ameliorare 20%, 50% sau 70%
- VSH – ameliorare 20%, 50% sau 70%
- Aprecierea globală a activității bolii de către pacient – ameliorare 20%, 50% sau 70%
- Aprecierea globală a activității bolii de către medic – ameliorare 20%, 50% sau 70%
- Durata redorii matinale – ameliorare 20%, 50% sau 70%
- Aprecierea durerii (SVA) – ameliorare 20%, 50% sau 70%
- Gradul insuficienței funcționale (HAQ)– ameliorare 20%, 50% sau 70%



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5586

Pentru inovația cu titlul

**“Administrarea terapiei biologice prin agenții anti-il-6
tocilizumab ca metodă mai eficace comparativ cu
monoterapia cu metotrexat și combinată metotrexat și
sulfasalazină în tratamentul
pacienților cu artrită reumatoidă”**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

BUJOR Oxana, GROPPA Liliana



Data eliberării 10 iunie 2017 a.

L.Ș.

(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5587

Pentru inovația cu titlul
“Restabilirea calității vieții pacienților cu artrită
reumatoidă prin administrarea terapiei biologice
prin agenții anti-il-6 tocilizumab comparativ cu
monoterapia cu metorexat și
combinată metotrexat și sulfasalazină”

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

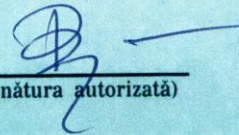
Se recunoaște calitatea de autor(i)

BUJOR Oxana, GROPPA Liliana



Data eliberării 10 iunie 2017 a.

L.Ș.


(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5588

Pentru inovația cu titlul

Reducerea scorurilor radiologice de afectare
articulară la pacienții cu artrită reumatoidă prin
administrarea terapiei biologice prin agenții anti-il-6
comparativ cu monoterapia cu metotrexat și
combinată metotrexat și sulfasalazină

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

BUJOR Oxana, GROPPA Liliana



Data eliberării 10 iunie 2017 a.

L.Ș.

(Semnătură autorizată)

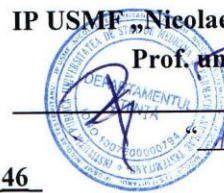


“APROB”

**Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM**

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU



“19” iunie 2017 a.

ACTUL nr. 46

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico–practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: “ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE PRIN AGENȚII ANTI-IL-6 TOCILIZUMAB CA METODĂ MAI EFICACE COMPARATIV CU MONOTERAPIA CU METOTREXAT ȘI COMBINATĂ METOTREXAT ȘI SULFASALAZINĂ ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ.”

2. Autorii: BUJOR Oxana, doctoranda, GROPPA Liliana, prof. univ., dr. hab. în șt. med.

3. Numarul inovației 5586 din 10 iunie 2017 a.

4. Unde și când a fost implementată: Materialul clinic a fost selectat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican - secția Artrologie, Reumatologie, IMSP Spitalul Clinic Municipal “Sf. Treime”- secția Reumatologie în perioada 2011-2016 aa.

5. Eficacitatea implementării: Administrarea terapiei prin Tocilizumab s-a însoțit clinic de o evidentă dinamică pozitivă a tuturor simptomelor artritei reumatoide, activității bolii și stării funcționale a bolnavilor (scorul HAQ).

6. Obiecții/Propuneri: La bolnavii cu artrita reumatoidă activă administrarea de Tocilizumab este recomandată în calitate de prima linie, cu condiția unei monitorizări adecvate al tratamentului.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Vicedirector IMSP Spitalul Clinic Republican
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

 **Ion BALICA**

Șef Departament Știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

 **Ghenadie CUROCICHIN**

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

“19” iunie 2017 a.

ACTUL nr. 47

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico–practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: “RESTABILIREA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ PRIN ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE PRIN AGENȚII ANTI-IL-6 TOCILIZUMAB COMPARATIV CU MONOTERAPIA CU METOREXAT ȘI COMBINATĂ METOTREXAT ȘI SULFASALAZINĂ.”

2. Autorii: BUJOR Oxana, doctoranda, GROPPA Liliana, prof. univ., dr. hab. în șt. med.

3. Numarul inovației 5587 din 10iunie 2017 a.

4. Unde și când a fost implementată: Materialul clinic a fost selectat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican - secția Artrologie, Reumatologie, IMSP Spitalul Clinic Municipal “Sf. Treime”- secția Reumatologie în perioada 2011-2016 aa.

5. Eficacitatea implementării: Administrarea terapiei prin Tocilizumab s-a însoțit clinic de o evidentă îmbunătățirea a calității vieții, dinamică pozitivă a tuturor simptomelor artritei reumatoide, activității bolii și stării funcționale a bolnavilor (scorul HAQ).

6. Obiecții/Propuneri: La bolnavii cu artrita reumatoidă activă administrarea de Tocilizumab este recomandată în calitate de prima linie, cu condiția unei monitorizări adecvate al tratamentului.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Vicedirector IMSP Spitalul Clinic Republican

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

 **Ion BALICA**

Șef Departament Știință,

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

 **Ghenadie CUROCICHIN**

“APROB”

**Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM**

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

“19” iunie 2017 a.

ACTUL nr. 48

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico–practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: “REDUCEREA SCORURILOR RADIOLOGICE DE AFECTARE ARTICULARĂ LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ PRIN ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE PRIN AGENȚII ANTI-IL-6 COMPARATAIV CU MONOTERAPIA CU METOTREXAT ȘI COMBINATĂ METOTREXAT ȘI SULFASALAZINĂ.”

2. Autorii: BUJOR Oxana, doctoranda, GROPPA Liliana, prof. univ., dr. hab. în șt. med.

3. Numarul inovației 5588 din 10 iunie 2017 a.

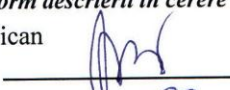
4. Unde și când a fost implementată: Materialul clinic a fost selectat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican - secția Artrologie, Reumatologie, IMSP Spitalul Clinic Municipal “Sf. Treime”- secția Reumatologie în perioada 2011-2015.

5. Eficacitatea implementării: Administrarea terapiei prin Tocilizumab s-a însoțit de reducere a scorurilor radiologice ale artritei reumatoide și clinic de o evidentă dinamică pozitivă a tuturor simptomelor artritei reumatoide, activității bolii și stării funcționale a bolnavilor (scorul HAQ).

6. Obiecții/Propuneri: La bolnavii cu artrita reumatoidă activă administrarea de Tocilizumab este recomandată în calitate de prima linie, cu condiția unei monitorizări adecvate al tratamentului.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Vicedirector IMSP Spitalul Clinic Republican
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.


Ion BALICA

Șef Departament Știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.


Ghenadie CUROCICHIN

“DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII”

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Bujor Oxana

Data

CURRICULUM VITAE



Nume / Prenume – Bujor Oxana

Data și locul nașterii – 13.12.1974, orașul Bălți, RM

Cetățenia - Republica Moldova

Educație și formare:

2012 - 2016 Doctorand, specializarea - Reumatologie, IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

2009 - 2011 Studii postuniversitare prin secundariat clinic, specializarea - Reumatologie, IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

1998 - 2001 Studii postuniversitare prin rezidențiat, specializarea - Medicină Internă, IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

1992-1998 Studii universitare, IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, facultatea - Medicină Generală

1989 - 1992 Școala medicală, orașul Bălți RM

1980-1989 Școala medie nr.14 orașul Bălți RM

Participări la conferințe științifice naționale și internaționale:

- Conferința științifico-practică moldo-română, a doua ediție “Artrita psoriazică - o afecțiune cu valențe multiple”, 18 mai 2019, Chișinău, Repumbilca Moldova.

- „International Internal Medicine trening meetings - 16” Updates in Rheumatology, Dermatology, Gastroenterology, Diabetes and Hypertension., 22-24 februarie, 2019, România, București.

- Conferința internațională „Academy of pain”, organizată de Societatea Medicilor Interniști din Republica Moldova, Societatea Neurologilor din Republica Moldova, Scocietatea pentru Studiu și Combaterea Durerii din Moldova, 23-24 noiembrie, 2018, Republica Moldova, Chșinău.

- Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților 17-19 octombrie 2018, Republica Moldova, Chișinău

- Congresul Național de Reumatologie, organizat de Societatea Română de reumatologie, 11-13 octombrie, 2018, Poiana Brașov, Romania
- “Actualități în osteoartrite” Conferință științifico-practică , 26 aprilie 2018, Republica Moldova, Chișinău
- Guta la granița dintre specialități” Conferință științifico-practică moldo-română, prima ediție 29-30 martie 2018, Chișinău, Republica Moldova.
- “Maladii renale – dialog interdisciplinar” – 08 decembrie, 2017. Republica Moldova, Chișinău
- Grand courses 2017 – „The cardiovascular disease continuum in era of evidence based medicine” European Society of cardiology. 10-11 2017, Chisinau City, Moldova.
- Al III-lea Congres Național al medicilor interniști din Republica Moldova cu participare internațională. 24-25 octombrie 2017, Republica Moldova, Chișinău
- VII съезда ревматологов 26-28 апреля, 2017, России, Москва
- Simpozion ”Guta, la granița dintre specialități – ediția a II-a” 9-10 martie 2017, Iași, Romania
- Congresul 28 al Societății Franceze de Reumatologie 13-15 decembrie 2015, Paris, Franța
- The Neovacs and WCT Investigator Meeting ”IFN-K-002 Study” 19 iulie 2016, București, Romania
- III Евразийский Конгресс Ревматологов 26-27 mai 2016, Minsk, Belarus
- Conferința ”Guta și hiperuricemia la granița dintre specialități” 24 februarie 2016, Chișinău, Republica Moldova
- The World Congress ”Osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases” 14-17 aprilie 2016, Malaga, Spania
- Conferința ”Debutul somnologiei în Moldova ” 19-21 februarie 2015, Chișinău, Republica Moldova
- Conferința ”Probleme actuale în reumatologie” 5 iunie 2015, Chișinău, Republica Moldova
- Conferința ”Peculiarities of hip joint damage in osteoarthritis. Secondary osteoporosis in gastrointestinal diseases” 25 mai- 1 iunie 2015, Antalya, Turcia
- Annual European Congress of Rheumatology ”EULAR 2015” 10-13 iunie 2015, Roma, Italia
- Conferința ”Boala Artrozică. Noi oportunități în tratamentul pacienților cu boală artrozică. Eficiența și siguranța tratamentului cu AINS” 19 noiembrie 2015
- Conferința științifico-practică ”Patologia cardiovasculară în contextul tratamentului modern ” 10 noiembrie 2014, Chișinău, Republica Moldova
- Conferința ”Guta. Noi provocări în managementul hiperuricemiei cronice cu depozite de urați.” 19 decembrie 2014, Chișinău, Republica Moldova
- Conferința științifico-practică ”Actualități în tratamentul osteoartrozei și osteohondrozei” 11 decembrie 2014, Chișinău, Republica Moldova

- Conferința ”Insuficiența Cardiacă Cronică – de la ghiduri la practică” 28 februarie 2014, Chișinău, Republica Moldova
- Conferința internațională ”Evoluții în tratamentul osteoartritei” 24 octombrie 2014, Chișinău, Republica Moldova
- Conference ”Modern approaches to the treatment of osteoarthritis and osteochondrosis” 3-6 octombrie 2014, Antalya, Turcia
- Conferința ”Degenerative diseases of the musculoskeletal system in common therapeutic practice” 12-19 septembrie 2013, Antalya, Turcia
- Conferința științifico-practică ”Durerea spinală cronică- problemă medicală și socială în Republica Moldova” 16 octombrie 2013, Chișinău, Republica Moldova
- Conferința științifico-practică ”Actualități în gastroenterologie” 26 aprilie 2012, Chișinău, Republica Moldova
- Conferința ”Tratamentul antiinflamator, antifibrozan, vazodilatator și simptomatic al sclerodermiei sistemice” 26 mai 2013, Chișinău, Republica Moldova
- Conferința ”Diagnosticul și tratamentul contemporan al artritei psoriațice” 31 mai 2013, Chișinău, Republica Moldova
- Simpozion științifico-practic ”Curs de Farmacovigilență și Utilizare rațională a medicamentelor” 14 iunie 2013, Chișinău, Republica Moldova
- Lucrările Congresului Român de Reumatologie ”Tratamentul modern în reumatologie” 23-26 noiembrie 2011, Brașov, România
- Simpozion Medical Synevo 2011, 11,18,19 noiembrie 2011, București, România
- Conferința științifico-practică ”Actualități în tratamentul afecțiunilor gastro-enterologice” 15 aprilie 2011, Chișinău, Republica Moldova
- Lucrările Conferinței Naționale ”Maladii reumatismale la copii: Metode contemporane în diagnostic și tratament” 29 octombrie 2010, Chișinău, Republica Moldova
- Lucrările Congresului Național OsArt ”Reumatologia : O specialitate multidisciplinară” 19-21 mai 2010, Sinaia, România
- Lucrările Seminarului tematic ”Osteoartroza – aspecte moderne de tratament”, Chișinău, Republica Moldova
- Conferința Națională în Medicina Internă din Republica Moldova cu Participare Internațională, 19-20 mai 2011, Chișinău, Republica Moldova
- Conferința științifico-practică ”Artrita reumatoidă. Diagnostic precoce și diferențial” 18 noiembrie 2010, Chișinău, Republica Moldova
- Lucrările Conferinței științifico-practice ”Actualități în diagnosticul și tratamentul osteoartrozei și osteoporozei” 24 martie 2010, Chișinău, Republica Moldova

- Conferința științifico-practică ”Actualități în tratamentul afecțiunilor reumatice”, 15 aprilie 2010, Chișinău, Republica Moldova
- Lucrările Conferinței științifico-practice ”Actualități în diagnosticul și tratamentul osteoporozei secundare” 17 noiembrie 2010, Chișinău, Republica Moldova
- Conferința științifico-practică ”Osteoporoza – o problemă medico-socială a sec. XXI” 27 octombrie 2010, Chișinău, Republica Moldova
- Lucrările Conferinței științifico-practice ”Diagnosticul și tratamentul osteocondrozei” 28 septembrie 2011, Chișinău, Republica Moldova
- Congresul 23 al Societății Franceze de Reumatologie 28-30 noiembrie 2010, Paris, Franța

Lucrări științifice: Au fost publicate 40 lucrări, inclusiv la tema tezei 18 publicații științifice, inclusiv 6 articole în reviste recenzate, 4 lucrări fără coautori, și 12 teze ale comunicărilor naționale și internaționale.

Burse, diplome:

- **Bursă** - a fost deținătoarea a două burse cu sejururi de cercetare cu durata a câte o lună în anii 2012, 2013 la Departamentul de Reumatologie a facultății de Medicina a Universității din Leipzig în cadrul proiectului „Modernizare curriculară în domeniul Reumatologiei”. Proiectul a fost finanțat de Serviciul German de Schimburi Academice (DAAD) în cadrul programului de parteneriat pentru dezvoltare în domeniul sănătății și asistenței medicale (PAGEL). Aceste sejururi de cercetare au fost organizate de Moldova-Institut Leipzig în colaborare cu Departamentul de Reumatologie a facultății de Medicina a Universității din Leipzig.
- **Decorațiune:** Medalie consacrată aniversării a 200 de ani a IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", oferită de către Directorul instituției, prof. Anatol Ciubotaru cu ocazia sărbătorii profesionale "Ziua lucrătorului medical și al farmacistului". 14 iunie 2018
- **Diplomă de gardul III** – pentru prezentarea lucrării „Aprecierea impactului asupra calității vieții al tratamentului biologic anti IL6 versus monoterapia Metotrexat” în cadrul conferinței științifice anuale a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților 17-19 octombrie 2018, Republica Moldova, Chișinău
- **Diplomă** cu ocazia celebrării a 200 ani de la fondarea IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", în semn de recunoștință pentru merite în întreaga activitate, devotement, competență, professionalism și dăruire de sine. Chișinău 2017
- **Diplomă** pentru activitate prodigioasă în domeniul ocrotirii sănătății, responsabilitate, contribuție personală la dezvoltarea și perfecționarea asistenței medicale acordate populației și cu ocazia sărbătorii profesionale "Ziua lucrătorului medical și al farmacistului". 15 iunie 2014
- **Diplomă** pentru merite deosebite în activitatea de fortificare a sistemului sănătății, responsabilitate, contribuție personală și profesională în dezvoltarea, perfecționarea și prestarea

serviciilor de asistență medicală cu ocazia sărbătorii profesionale "Ziua lucrătorului medical și al farmacistului". 14 iunie 2013

Certificate de inovator:

- **Certificat de inovator nr. 5588** – pentru inovația cu titlul „Reducerea scorurilor radiologice de afectare articulară la pacienții cu artrită reumatoidă prin administrarea terapiei biologice prin agentul anti IL 6, comparativ cu monoterapia metotrexat și combinata metotrexat și sulfasalazină”. Inovația a fost înregistrată la IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, se recunoaște în calitate de autori - Bujor Oxana, Groppa Liliana. 10 iunie 2017
- **Certificat de inovator nr. 5586** – pentru inovația cu titlul „Administrarea terapiei biologice prin agentul anti IL 6 tocilizumab ca metodă mai eficace comparativ cu monoterapia metotrexat și combinata metotrexat și sulfasalazină, în tratamentul pacienților cu artita reumatoidă”. Inovația a fost înregistrată la IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, se recunoaște în calitate de autori - Bujor Oxana, Groppa Liliana. 10 iunie 2017
- **Certificat de inovator nr. 5587** – pentru inovația cu titlul „Restabilirea calității vieții pacienților artirta reumatoidă prin administrarea terapiei biologice prin agentul anti IL 6 tocilizumab, comparativ cu monoterapia cu metotrexat și combinata metotrexat și sulfasalazină”. Inovația a fost înregistrată la IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, se recunoaște în calitate de autori - Bujor Oxana, Groppa Liliana. 10 iunie 2017

Participarea stagiilor:

- EULAR ON-line Course on Rheumatic Disease – septembrie 2015 – octombrie 2018, 42 module, 210 ore de educație academică.
- Primul curs de instruire interdisciplinară cu participare internațională ”Boli rare- abordare interdisciplinară, noi oportunități de diagnostic” 4 noiembrie, 9 noiembrie, 3 decembrie 2015, Chișinău, Republica Moldova
- Academia internațională de vară ”Reumatologie interdisciplinară” 12-16 iulie 2015, Leipzig/Berlin
- Master Course ”Integrated pain management” 28 martie 2014, Roma, Italia
- Masa Rotundă ”Tratamentul contemporan al osteoartrozelor conform ghidului european” 2 octombrie 2013, Chișinău, Republica Moldova
- Masa rotundă ”Particularități în tratamentul insuficienței cardiace” 16 septembrie 2010, Chișinău, Republica Moldova
- Workshop ”Transform living” 19-20 noiembrie 2009, Chișinău, Republica Moldova

Limbi cunoscute: româna - C2, rusa – C2, engleza – B1

Date de contact: Republica Moldova, MD 2025, Chișinău, IMSP Spitalul Clinic Republican, str.

Nicolae Testemițanu 29. Telefon de serviciu: (+373) 22 403 499.

E-mail: oxanabujor@yahoo.com